

1(93) • 2022

SOCIETATEA DE PEDIATRIE DIN REPUBLICA MOLDOVA
INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI

**BULETIN DE
PERINATOLOGIE**

**PERINATOLOGY
BULLETIN**

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

FONDATĂ, ÎN 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

IMSP INSTITUTUL MAMEI ȘI COPILULUI — 40 ANI DE ACTIVITATE

MATERIALE ȘTIINȚIFICE SCIENTIFIC MATERIALS

CUPRINS CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE ORIGINAL ARTICLES

- Ivanova Elena** 5 **Ivanova Elena**
ȘTIINȚA ACTUALĂ ÎN ENDOMETRIOZA PROFUNDĂ CURRENT SCIENCE IN DEEP ENDOMETRIOSIS
- Andriana Marian, Iurie Dondiuc** 16 **Andriana Marian, Iurie Dondiuc**
COMPLICAȚIILE MATERNE ASOCIATE MATERNAL COMPLICATIONS ASSOCIATED
OBEZITĂȚII PREGESTAȚIONALE WITH PREGESTATIONAL OBESITY
- Ana Mișina** 21 **Ana Misina**
TORSIUNE IZOLATĂ A TROMPEI UTERINE ISOLATED FALLOPIAN TUBE TORSION
CAUZATĂ DE CHIST PARAOVARIAN WITH PARAOVARIAN CYST
- Iu. Carauș, Tatiana Carauș** 26 **Iu. Carauș, Tatiana Carauș**
SPECIFICUL OBSTETRICII LA 40 ANI DE THE SPECIFICS OF OBSTETRICS 40 YEARS
LA FONDAREA MATERNITĂȚII INSTITUTULUI AFTER THE FOUNDING OF THE MOTHER
MAMEI ȘI COPILULUI AND CHILD INSTITUTE MATERNITY UNIT
- Ana Mișina, D. Casian, Corina Șcerbatiuc-Condur, I. Mișin** 30 **Ana Misina, D. Casian, Corina Șcerbatiuc-Condur, I. Misin**
VARICE VULVARE VULVAR VARICOSITIES
- Corina Șcerbatiuc-Condur, Ana Mișina, I. Mișin** 37 **Corina Șcerbatiuc-Condur, Ana Misina, I. Misin**
SINDROMUL OGILVIE ÎN SARCINĂ OGILVIE SYNDROME IN PREGNANCY
- Corina Șcerbatiuc-Condur, Viorel Istrate, Ala Suman, Ana Mișina, Igor Mișin** 44 **Corina Șcerbatiuc-Condur, Viorel Istrate, Ala Suman, Ana Misina, Igor Misin**
INTERVENȚIILE ENDOSCOPICE BILIO-PANCREATICE TRANSPAPILARE ÎN SARCINĂ TRANSPAPILLARY BILIO-PANCREATIC ENDOSCOPIC
INTERVENTIONS IN PREGNANCY
- Ana Mișina, V.Petrovici** 50 **Ana Misina, V.Petrovici**
ADENOMIOZA CHISTICĂ INTRAUTERINĂ INTRAUTERINE CYSTIC ADENOMYOSIS
- Ana Mișina** 54 **Ana Misina**
CHIST EPIDERMOID HEMORAGIC HEMORRHAGIC EPIDERMOID CYST
A LABIEI MICI OF THE LABIA MINORA
- Ana Mișina** 57 **Ana Misina**
LEIOMIOM AL LIGAMENTULUI ROTUND AL UTERULUI LEIOMYOMA OF THE ROUND UTERINE LIGAMENT
- Tatiana Malcova, Adrian Tănase, Ana Mișina, Elina Șor, Igor Mișin** 61 **Tatiana Malcova, Adrian Tanase, Ana Misina, Elina Sor, Igor Misin**
MIGRAREA DISPOZITIVELOR INTRAUTERINE MIGRATION OF INTRAUTERINE DEVICES
ÎN TRACTUL URINAR INTO THE URINARY TRACT

- Codreanu Nadejda, Botnari-Guțu Mihaela** 70 **Codreanu Nadejda, Botnari-Gutu Mihaela**
ASPECTE NOI ÎN SCREENINGUL PREECLAMPSIEI NEW ASPECTS IN SCREENING OF PREECLAMPSIA
- Maria Cemortan, Irina Sagaidac, Olga Cernetchi, C. Ostrofet** 75 **Maria Cemortan, Irina Sagaidac, Olga Cernetchi, C. Ostrofet**
ASPECTELE CLINICE ALE SARCINII, CLINICAL ASPECTS OF PREGNANCY,
NAȘTERII ȘI REZULTATELE PERINATALE DELIVERY AND PERINATAL OUTCOMES
LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ IN WOMEN WITH INTRAHEPATIC CHOLESTASIS
DE SARCINĂ OF PREGNANCY
- Oxana Turcu, Olga Cirstea, Elena Dolapciu, Ninel Revenco,** 80 **Oxana Turcu, Olga Cirstea, Elena Dolapciu, Ninel Revenco,**
Ecaterina Stasii, G. Păun, Andrieș Lucia, Rotaru Valentina,
Ala Jivalcovschi
ABORDAREA HOLISTICĂ A PACIENȚILOR THE HOLISTIC APPROACH TO PATIENTS
CU MALADII RARE ÎN CADRUL MODELULUI WITH RARE DISEASES WITHIN
CENTRALIZAT DE ÎNGRIJIRI THE CENTRALIZED MODEL OF CARE
- Natalia Gavriliuc, Ina Palii, Gr. Păun, A. Caraman** 85 **Natalia Gavriliuc, Ina Palii, Gr. Paun, A. Caraman**
DIAGNOSTICUL ȘI SUPRAVEGHEREA DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE
DILATĂRII AORTICE LA COPIII OF AORTIC DILATION AT CHILDREN
CU AORTOPATII CONGENITALE WITH CONGENITAL AORTHOPTIES
- Mișina Ana** 91 **Misina Ana**
LEIOMIOM UTERIN LA ADOLESCENȚĂ UTERINE LEIOMYOMA IN ADOLESCENCE
- Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii,** 96 **Mariana Sprincean, Svetlana Hadjiu, Cornelia Calcii,**
Stela Racoviță, Olga Tihai, Cristina Popa, Aliona Dumitraș,
Elena Halabudenco, Nadejda Lupușor, Ninel Revenco
BOLILE GENETICE CU RISC DE ACCIDENT GENETIC DISEASES WITH RISK
VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN
- Victoria Verejan, Eugen Bendelic, Jana Bernic** 103 **Victoria Verejan, Eugen Bendelic, Jana Bernic**
PARTICULARITĂȚILE MECANISMELOR BIOCHEMICAL CHAIN LESIONS RESULTED BY A
PATOBIOCHEMICE ÎN CAZUL TRAUMATISMELOR BRAIN INJURY IN CHILDREN
CRANIO-CEREBRALE LA COPII
- Cuzneț Ludmila, Hadjiu Svetlana, Călcii Cornelia,** 112 **Cuznet Ludmila, Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia,**
Feghiu Ludmila, Lupușor Nadejda, Griu Corina, Tihai Olga,
Racoviță Stela, Sprincean Mariana, Revenco Ninel
MODIFICĂRI IMAGISTICE ÎN PARALIZIA IMAGING CHANGES IN SPASTIC CEREBRAL
CEREBRALĂ SPASTICĂ LA COPII PARALYSIS IN CHILDREN
- Florin Grin, Oleg Lozan, Valentin Mița, Oleseă Grin, Grigore Păun** 119 **Florin Grin, Oleg Lozan, Valentin Mita, Oleseă Grin, Grigore Paun**
CONSUMUL DE TUTUN ÎN ADOLESCENȚA ADOLESCENT TOBACCO CONSUMPTION
AFECTATĂ DE MIGRAȚIA PARENTALĂ AS AFFECTED BY PARENTAL MIGRATION
- Eșanu Valeriu, Eșanu Veronica, Pîrțu Lucia, Rodoman Iulia,** 123 **Esanu Valeriu, Esanu Veronica, Pîrțu Lucia, Rodoman Iulia,**
Vudu Lorina, Palii Ina
CORELAȚIA DINTRE HEMOGLOBINA GLICATĂ CORRELATION BETWEEN GLYCATED HEMOGLOBIN
ȘI PROFILUL LIPIDIC SERIC ÎN DIABETUL AND SERUM LIPID PROFILE IN TYPE-1
ZAHARAT DE TIP 1 DIABETES MELLITUS
- Gr. Rusanovschi, Iu. Romasco** 129 **Gr. Rusanovschi, Iu. Romasco**
MANAGEMENTUL EPIFIZIOLIZEI JUVENILE MANAGEMENT OF JUVENILE EPIPHYSIOLYSIS
- Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Feghiu Ludmila,** 132 **Hadjiu Svetlana, Calcii Cornelia, Feghiu Ludmila,**
Cuzneț Ludmila, Lupușor Nadejda, Rotaru Adrian,
Griu Corina, Sprincean Mariana, Revenco Ninel
SINDROMUL WEST LA COPII: TRATAMENTUL WEST SYNDROME IN CHILDREN: TREATMENT
CU PREDNISOLONE ORAL WITH ORAL PREDNISOLONE

- I. Mihu, Gr. Păun, Viorica Pleșca, Svetlana Bădărău, Vera Pinzari** 140 **I. Mihu, Gr. Paun, Viorica Plesca, Svetlana Badarau, Vera Pinzari**
IMPLEMENTAREA STRATEGIEI GLOBALE OMS
PENTRU SECTORUL DE SĂNĂTATE PRIVIND
HEPATITELE VIRALE (2016-2021) PRINTRE COPII
ȘI ADOLESCENȚI ÎN REPUBLICA MOLDOVA
IMPLEMENTATION OF THE WHO GLOBAL
HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS
(2016-2021) AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS
IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA
- Victoria Sacară, Iulia Coliban, Doina Secu, Victoria Boiciuc,** 143 **Victoria Sacara, Iulia Coliban, Doina Secu, Victoria Boiciuc,**
Ch. Boiciuc, Al. Dorif
REALIZĂRILE ÎN DOMENIUL DIAGNOSTICULUI
MOLECULAR-GENETIC PE PARCURSUL A 40 DE ANI
ÎN CADRUL INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI
ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF MOLECULAR-
GENETIC DIAGNOSTICS OVER 40 YEARS
AT THE INSTITUTE OF MOTHER AND CHILD
- Curajos B., Bernic J., Răilean G., Crușelnițchi E., Curajos A.** 147 **Curajos B., Bernic J., Railean G., Cruselnitchi E., Curajos A.**
REFLUX VEZICO-RENAL ȘI DISFUNȚIILE
NEUROGENE ALE TRACTULUI URINAR
PELVIN LA COPII. FORMELE CLINICE
VESICOURTERAL REFLUX AND NEUROGENIC DYS-
FUNCTIONS OF THE PELVIC URINARY
TRACT IN CHILDREN. CLINICAL FORMS
- Ion Mihu, Grigore Păun, Virgil Petrovici,** 149 **Ion Mihu, Grigore Paun, Virgil Petrovici,**
Olga Tighineanu, Svetlana Bădărău
OPTIMIZAREA MANAGEMNTULUI
DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV ȘI PRECOCE
AL BOLII CELIACE LA COPII
OPTIMIZING THE MANAGEMENT OF
NON-INVASIVE AND EARLY DIAGNOSIS
F CELIAC DISEASE IN CHILDREN
- Șciuca Svetlana, Conica Corina, Selevestru Rodica,** 156 **Șciuca Svetlana, Conica Corina, Selevestru Rodica,**
Diana Rotaru-Cojocari, Bozadji Veaceslav
CARACTERISTICI ALE AFECTĂRII
BRONHOPULMONARE LA COPIII
CU INFECȚIE COVID-19
CHARACTERISTICS OF BRONCHOPULMONARY
INVOLVEMENT IN CHILDREN
WITH COVID-19 INFECTION
- Diana Rotaru-Cojocari, Victor Rascov, Șciuca Svetlana** 160 **Diana Rotaru-Cojocari, Victor Rascov, Șciuca Svetlana**
ASPIRAȚIA DE CORPI STRĂINI
LA COPII — CONSIDERAȚII
CLINICO-EPIDEMIOLOGICE
ASPIRATION OF FOREIGN BODIES
IN CHILDREN — CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL
CONSIDERATIONS
- Iulia Coliban, Natalia Ușurelu, Victoria Sacară** 166 **Iulia Coliban, Natalia Usurelu, Victoria Sacara**
PERSPECTIVA SCREENING-ULUI NEONATAL
PENTRU ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ
PERSPECTIVE OF NEONATAL SCREENING
OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY
- Dorif Alexandr, Sacară Victoria** 171 **Dorif Alexandr, Sacara Victoria**
APRECIEREA NUMĂRULUI SCURT DE REPETĂRI ÎN
DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR NEUROGENETICE
APPRECIATION OF SHORT REPEATS NUMBER
IN NEUROGENETIC DISORDERS DIAGNOSTIC
- Tatiana Globa, Vergil Petrovici, Șaptefrați Lilian,** 176 **Tatiana Globa, Vergil Petrovici, Saptefrati Lilian,**
Carpenco Ecaterina, Valeriu David
EVALUAREA EXPRESIEI P53 ÎN SARCINILE UTERINE
DEREGULATE ÎN TERMEN PRECOCE CU PROFIL
HIDATIFORM MOLAR
THE EVALUTION OF P53 EXPRESSION IN EARLY
DISTURBED UTERINE PREGNANCIES WITH
A HYDATIFORM MOLAR PROFILE
- Larisa Crivceascaia** 185 **Larisa Crivceascaia**
CORECTAREA ÎNCĂLCĂRILOR HEMODINAMICE
ÎN ENCEFALOPATIA NEONATALĂ.
PRACTICA INTERNAȚIONALĂ
CORECTAREA ÎNCĂLCĂRILOR HEMODINAMICE
ÎN ENCEFALOPATIA NEONATALĂ.
PRACTICA INTERNAȚIONALĂ
- Petrov Victor, Bursakovskaia Natalia, Opalco Igor,** 195 **Petrov Victor, Bursakovskaia Natalia, Opalco Igor,**
Guțu Mihaela, Cojocari Victoria
INFLUENȚA MALADIILOR NON-TRANSMISIVE
ASUPRA MORTINATALITĂȚII
THE INFLUENCE OF NON-COMMUNICABLE
DISEASES ON STILLBIRTH
- Cotoman Aliona, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana** 201 **Cotoman Aliona, Selevestru Rodica, Șciuca Svetlana**
SINDROMUL BRONHO-OBSTRUCTIV LA COPIII
CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ
BRONHO-OBSSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN
WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Caz clinic **Clinical case**

David V., Petrovici V., Sinițina Lilia, Covali Loridana, Hîncu Gh, Tatiana Globa, 207 **David V., Petrovici V., Sinitina Lilia, Covali Loridana, Hîncu Gh, Tatiana Globa**
ADENOMUL HEPATOCELULAR ASIMPTOMATIC ASYMPTOMATIC HEPATOCELLULAR ADENOMA
ÎN GLICOGENOZA VON GIERKE, TIP — IA LA COPII: IN VON GIERKE GLYCOGENOSIS TYPE IA
PARTICULARITĂȚI CLINICOMORFOLOGICE IN CHILDREN: CLINICALMORPHOLOGICAL
DE DIAGNOSTIC. RAPORT DE CAZ DIAGNOSTIC PARTICULARS. CASE REPORT

Doina Secu, Natalia Ușurelu, Daniela Blăniță, Victoria Hlistun, Gheorghe Secu, Victoria Sacară, 215 **Doina Secu, Natalia Usurelu, Daniela Blanita, Victoria Hlistun, Gheorghe Secu, Victoria Sacara**
PROVOCĂRI ÎN DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR CHALLENGES IN DIAGNOSIS OF MITOCHONDRIAL
MITOCONDRIALE: CAZ CLINIC DISORDERS: CASE REPORTS

Teze **Thesis**

V. David, V. Petrovici, Valeriana Pantea, Ecaterina Carpenco, L. Șaptefrați, 221 **V. David, V. Petrovici, Valeriana Pantea, Ecaterina Carpenco, L. Saptefrati**
CONȚINUTUL SERIC DE SENG ÎN SA SERUM BLOOD CONTENT OF SENG IN UTERINE
DEREGATE ÎN TERMEN PRECOCE PREGNANIES WITH CLINICAL ONCOURSE OF EARLY
DISORDERED PREGNANCIES

V. David, V. Petrovici, Carpenco Ecaterina, Valeriana Pantea, V. Fulga, 207 **V. David, V. Petrovici, Carpenco Ecaterina, Valeriana Pantea, V. Fulga**
CONȚINUTUL SERIC DE SVEGFR1 ÎN SARCINI SERUM SVEGFR1 CONTENT IN EARLY TERM
UTERINE COMPROMISE ÎN TERMEN PRECOCE DISTURBED UTERINE PREGNANCIES

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board – **GLADUN Sergiu**, M.D., Director of the MCI
Vice President – prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor, Head of the MCI
Vice President – prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, university professor, Head of Pediatric Department of the MFU „N. Testemițanu”
Responsible Secretary – **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Boian Gavriil, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mișu Ion, Paliu Ina, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Sinițina Lilia, Stamatina Maria (România), Burlea Marin (România), Stoicescu Silvia (România), Dahno Feodor (Ukraine), Șunico Elizaveta (Ukraine), Godovaneț Iulia (Ukraine), Carapato RM (Portugal), Ivanov Oleg (Russia), Șifman Efim (Russia), Rusnac Tudor (Russia), Maciej Banach (Polonia), Apostolis Athanasiadis (Greece), Anstaclis Aris (Greece), Nejole Dvazdiene (Lithuania), Arunas Valiulis (Lithuania), Mihai Leonida Neamțu (România), Irina Nichitina (Russia), Vartanov Vladimir (Russia).

Adresa redacției:
MD-2032, Republica Moldova,
Chișinău, str. Burebista, nr. 93, bir. 207
Tel.: (+373) 79542533

Revista a fost înregistrată la Ministerul de Justiție al Republicii Moldova – 03.06.1998
Certificat de înregistrare nr. 48
Tipografia “Baștina-RADOG” SRL. Comanda nr. 288, tiraj: 500 ex.
mun. Chișinău, str. Petru Rareș, 49

ARTICOLE ORIGINALE

© Elena Ivanova

IVANOVA ELENA

ȘTIINȚA ACTUALĂ ÎN ENDOMETRIOZA PROFUNDĂ

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «N. Testemițanu»
Departamentul Obstetrică și Ginecologie*

SUMMARY

CURRENT SCIENCE IN DEEP ENDOMETRIOSIS

Key words: deep endometriosis (DE), endometriosis (E), quality of life (QL)

Deep endometriosis is the most symptomatic form of E with an extremely negative impact on women's QL. Pain, infertility, impaired vital organ function are the most common symptoms of DE. Under the guise of other surgical pathologies, DE is diagnosed accidentally, late, requiring repeated surgery, often incomplete. These moments have completed the scientific community to develop new classifications (ENZIAN 2019) and diagnostic methods of DE. The purpose of the literature review was a detailed study of the problem of DE, its impact on QL and modern diagnostic possibilities. Literary analysis has shown that DE occupies a third of all forms of E, it is often refractory to hormonal treatments with progressive evolution in pregnancy. QL research based on SF36, EQ forms is a prerogative of contemporary medicine and the study requirement, submitted by European and World Societies of E. The impact of DE on QL with objectification of pain degree based on VAS, B&B score, reproductive function — EFI score, impairment polyorganics — ENZIAN classification, — are those new technologies, used in medical practice and recommended by international companies in order to improve the diagnosis of DE. The implementation of these technologies imposes the need for a multidisciplinary approach to DE with the formation of centers of excellence in E, thus minimizing diagnostic errors, repeated surgical risk, being direct ways to improve the QL of patients.

РЕЗЮМЕ

АКТУАЛЬНЫЕ НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ О ГЛУБОКОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Ключевые слова: глубокий эндометриоз (ГЭ), эндометриоз (Э), качество жизни (КЖ).

Глубокий эндометриоз является наиболее симптоматической формой Э с крайне негативным влиянием на КЖ женщин. Боль, бесплодие, нарушение функции жизненно важных органов — наиболее частые симптомы ГЭ. ГЭ диагностируют случайно, поздно, под видом других хирургических патологий, что ведёт к повторным оперативным вмешательствам, часто неполным. Эти моменты побудили научное сообщество разработать новые классификации (ENZIAN 2019) и методы диагностики ГЭ. Целью литературного обзора стало детальное изучение проблемы ГЭ, его влияния на КЖ и современных возможностей диагностики. Литературный анализ показал, что ГЭ занимает треть всех форм Э, часто рефрактерен к гормональной терапии и прогрессирует во время беременности. Исследования КЖ по формулярам SF36, EQ являются прерогативой современной медицины и требованием исследований, представленными европейскими и мировыми сообществами по Э. Изучение влияния ГЭ на КЖ с объективизацией степени боли по ВАШ, шкале B&B, репродуктивной функции — по EFI, оценка полиорганных нарушений — по классификации ENZIAN, — это те новые технологии, которые используются в медицинской практике и рекомендуются международными исследованиями для улучшения диагностики ГЭ. Внедрение этих технологий диктует необходимость мультидисциплинарного подхода к Э с формированием специализированных передовых центров по лечению Э, что позволяет минимизировать диагностические ошибки, риск повторных хирургических вмешательств, являясь прямым путём к улучшению качества жизни больных.

Endometrioza prezintă o patologie larg răspândită, puțin înțeleasă, cu managementul permanent schimbat, ocupând locul III după incidență în rândul maladiilor ginecologice [3]. Patologia dată afectează fiecare a 7-a femeie cu vârstă reproductivă, în 60% este cauza operațiilor ginecologice, în 50% este cauza infertilității și în 80% este cauza durerilor pelviene, ca: dismenoree, dispareunie, dizurie, dishezie. Prevalența endometriozei la femeile cu durere cronică pelvină ajunge până la 74%. Prevalența endometriozei la femeile cu durere pelvină acută este mai mare de 33% [56, 80].

Endometrioza este o boală **multifactorială** cu etiologia neclară [36]. Există multe teorii ale patogenezei endometriozei: teorie de implantare (teoria menstruației retrograde J. A. Sampson, 1921), teorie metaplastică, teorie embrionară, dishormonală, imunologică etc. Alături de hiperestrogenism, rezistența la progesteron, modificări inflamatorii, inducerea neoangiogenezei, care sunt în baza creșterii infiltrative, invaziei țesuturilor înconjurate cu distrugerea lor ulterioară și răspândirii bolii [29], în ultimul deceniu rolul important în dezvoltarea E au celulele stem endometrioze, mutații genetice și factorii epigenetici (factori medii externi etc.) [2]. În ciuda capacității de creștere infiltrativă, tendinței de recurență și de invazie, E se referă la procesul proliferativ benign. În anul 2021 au apărut studii medicale, ce au propus o teorie nouă în dezvoltarea E – teoria despre nivelul scăzut al testosteronului prenatal, care este confirmat prin 2 date: distanța anogenitală (DAG) și gradul durerii la pacientele cu E. DAG este o măsurătoare anatomică strâns legată de nivelul prenatal de testosteron. Astfel, la femeile cu E DAG este scurtă, ceea ce confirmă nivelul scăzut de testosteron prenatal. În același timp, principalul simptom al E este durerea severă, care poate fi explicată și prin nivelul scăzut de testosteron intrauterin, deoarece acesta din urmă reduce percepția durerii, iar estradiolul o crește. Așa dar, E indică un nivel scăzut de testosteron matern în timpul dezvoltării fetale, care „programează” dezvoltarea reproductivă a fetei [27]. Sunt cunoscuți factorii de risc ulteriori pentru E. Factorii hormonal: menarha precoce [4, 82]; hiperpolimenoree; cicluri menstruale scurte; vârsta reproductivă; nuliparitatea [64, 89]; dereglări ale ciclului menstrual cauzate de patologii endocrin-ginecologice, hiperestrogenism [86, 91]; indice de masă corporală scăzut [5, 83]. Factorii imunologici: suprimarea imunității celulare și umorale [87]; stresul psihoemoțional de lungă durată. Factorii traumatici: deteriorarea mecanică a zonei de joncțiune (nașteri multiple, nașteri prin cezariană, avorturi repetate, efectuate în special cu chiuretaj). Factorii ereditari (teoria predispoziției genetice) [13, 75]; antecedente familiale de endometrioza; modificări epigenetice [6, 11, 85]. Factorii inflamatorii: incidență ridicată a bolilor inflamatorii anterioare și concomitente ale organelor genitale feminine, contribuind la aderența și invazia celulelor endometriale. Factorii exogeni: iradierea cu raze ultraviolete; folosirea în exces a cârnii roșii,

alcoolului [65]; fumatului; poluarea mediului [89].

Din punct de vedere **histologic**, endometrioza este o proliferare benignă în afara cavității uterine a țesutului similar în proprietăți morfologice și funcționale cu endometrul (glandelor sau stromei endometriale), care induce o reacție cronică inflamatorie în regiunea afectată [36, 74, 77]. Totodată, din perspectivă clinică, endometrioza poate fi definită ca o boală sistemică cronică inflamatorie, dependentă de ciclul menstrual, care este un rezultat al răspunsului imun, angiogenezei și apoptozei modificate, ce mențin supraviețuirea și creșterea țesutului endometriotict ectopic, responsabil de clinică [29, 47].

Întrucât endometrioza are o lungă evoluție fără manifestări clinice, depistarea și tratarea acesteia reprezintă o măsură extrem de deficilă, dar eficientă pentru prevenirea endometriozei profunde — a formei de endometrioza pelviană (în rând cu endometrioza ovariană și peritoneală), care este cea mai simptomatică și afectează 25-30% de paciente, care suferă de endometrioza [61].

Endometrioza profundă (EP) prezintă infiltrarea fibroasă/musculară a organelor și structurii anatomice cu conținutul țesutului endometrial subperitoneal, independent de adâncimea infiltrației, caracterizată prin creșterea autonomă și invazivă, modificări ale proprietăților biologic-moleculare ale celulelor endometrului ectopic [7]. Alți autori descriu EP ca “adenomioză externă”, caracterizată de pătrunderea leziunilor endometrioze cu adâncimea infiltrației mai mult de 0,5 cm în organele afectate, ce este similar cu răspândirea adenomiozei în peretele uterului [46].

Endometrioza profundă infiltrativă este o boală cu un impact extrem negativ asupra calității vieții unei femei, provocând durere, infertilitate, subminând relațiile sociale, activitatea zilnică, fizică și sexuală, pacea psihologică, distrugând toate aspectele de viață, deseori este refractară la tratamentele hormonale cu evoluție progresivă în sarcina. [3]. EP cu infiltrarea în organele vecine este cauza creșterii incidenței stărilor de abdomen acut, implicarea altor organe ale cavității abdominale, ce face actul chirurgical des ori repetat, expunând pacientele cu EP riscului complicațiilor chirurgicale, riscului anesteziologic, diminuând drastic calitatea vieții. EP generează mari dificultăți diagnostic. Fiind o patologie inflamatorie, decurge des sub masca altor patologii urologice, proctologice, chirurgicale, ginecologice. Astfel, pacienta cu EP este tratată sub forma altor maladii, ce o privează de sarcină, viață sexuală armonioasă și, în cele din urmă, o face depresivă, social neadaptată, cu scăderea calității vieții, de pe o parte.

De pe altă parte, odată cu implementarea laparoscopiei, diagnosticul endometriozei a devenit mai simplu, dar necesită practica multidisciplinară, abordată în lume, pentru că pacientele tratate doar de medicul-ginecolog rămân cu focare urologice, rectale, diafragmale, intestinale, ce duc la suferința femeii în continuare, la creșterea incidenței operațiilor repetate în legătură cu

apendicita, ocluzie intestinală, hidronefroză, sindrom al rectului iritat, abdomen acut.

Așadar, pacientele cu EP sunt cele mai defavorizate și suferinde, întrucât maladia provoacă disconfort și diminuează drastic calitatea vieții. Indexul calității vieții este un indicator pe larg utilizat în lume pentru a evalua impactul unei maladii asupra aspectelor vitale importante [71]. Cercetarea CV în baza formularelor SF36, EQ cu evaluare următoarelor aspectelor: maladia provoacă insatisfacție, disconfort sau dizabilitate, — este o prerogativa ale medicinei contemporane și cerința de studiu, înaintate de societățile europene și mondiale de E. În protocoale internaționale se recomandă utilizarea scării analogo-vizuale SAV și B&B scor pentru obiectivizarea severității simptomelor și eficacității tratamentului, completarea chestionarelor pentru evaluarea calității vieții (SF36, EQ), care se reflecte toate aspectele, inclusiv: funcția psihologică, socială, fizică, sexuală, reproductivă, urinară, intestinală [29]. Astfel, diagnosticul precoce al EP este primul pas către ameliorarea stării pacientelor și prevenirea afectării CV.

Să aruncăm o privire asupra istoriei studiului EP. În 1860 C. Rokitansky pentru prima dată în lumea a descris EP uterină, în 1896 Thomas Cullen a descris EP a ligamentelor rotunde uterine. În timpurile moderne Martin (1989) și Cornillie (1990) au vorbit despre EP ca o forma invazivă cu pătrunderea leziunilor mai mult de 4 mm sub suprafața peritoneală [29]. În 2012 Koninckx a dat definiție EP ca o patologie cu implicarea țesutului endo-

metrial mai mult de 5 mm în adâncime. Din punct de vedere histologic, investigatorii au găsit țesut glandular și stromal activ, definit prin prezența mitozelor și a acumulării de glicogen la 5 mm sub suprafața peritoneală, au remarcat hiperplazia fibromusculară, transformarea chistică a glandelor și celulele inflamatorii mononucleare perivasculare [29]. În 2015 Tsue și în 2017 Keckstein au constatat că EP se caracterizează prin prezența țesutului endometrial în organe: intestin, vezica urinară, uretere, vagin, parametriu, diafragmă. În 2017 Bazot și Darai au stabilit o definiție contemporană a EP, ce prezintă infiltrație fibroasă/musculară a organelor și structurii anatomice cu conținutul țesutului endometrial subperitoneal, independent de adâncimea infiltrației [8, 29].

Clasificările. Din 1973 au fost propuse peste 22 de sisteme de clasificare a endometriozei. Dar în 2021 pentru utilizarea în practică clinică au fost stabilite clasificări, care se completează reciproc: clasificarea rASRM (revizuită de Societatea Americană a Medicinii Reproductive), din care rezultă scorul EFI (index de fertilitate în endometrioza), și scorul ENZIAN pentru endometrioza profundă infiltrativă. Aceste clasificări apreciază gradul și profunzimea de răspândire a endometriozei, impactul asupra funcției reproductive și au o aplicabilitate directă în practica obstetrical — ginecologică [44].

Scorul rASRM — cea mai utilizată clasificare în lume — descrie incomplet localizarea multifocară a EP și este insuficientă pentru înțelegerea simptomatologiei și prognosticului dinamicii patologiei [80].

#ENZIAN

(Clasificarea a Endometriozei)

PERITONEU	OVARE	TROMPE	ENDOMETRIOZA PROFUNDA			
P Peritoneu Aria leziunilor (suma)	O Ovar Aria leziunilor (suma) stâng / drept	T Starea tubo-ovariană Aderențele Mobilitatea Permeabilitatea stânga / dreapta	A Rectovaginal spațiu Vagina Retrocervical spațiu Diametru cel mai mare	B Lig. sacrospinice Lig. cardinale Peretele lateral al bazinului mic Diametru cel mai mare stânga / drept	C Rect Diametru cel mai mare	F Localizații: FA denonciză FB Vezica urinară FI Intestin FU Uter F () Localizații: • Diafragma • Plămâni • Nerve
P1 $\Sigma < 3$ cm 	O1 $\Sigma < 3$ cm 	T1 Peretele lateral al bazinului mic 	A1 < 1 cm 	B1 < 1 cm 	C1 < 1 cm 	
P2 $\Sigma 3-7$ cm 	O2 $\Sigma 3-7$ cm 	T2 Peretele al bazinului mic Uter 	A2 $1-3$ cm 	B2 $1-3$ cm 	C2 $1-3$ cm 	
P3 $\Sigma > 7$ cm 	O3 $\Sigma > 7$ cm 	T3 Peretele al bazinului mic Uterul Intestin Lig. uterine late 	A3 > 3 cm 	B3 > 3 cm 	C3 > 3 cm 	
P _____	O _____ / _____ stâng / drept m - lipsa ovarului (missing) x - nu se vizualizează	T _____ / _____ stânga / dreapta m - lipsa trompei (missing) x - nu se vizualizează + - permeabilitatea	A _____	B _____ / _____ stâng / drept	C _____	F _____ Localizații

EFI este un scor pentru prognosticul reproductiv la femeile cu endometrioză (inclusiv EP), care se apreciază intraoperator și se bazează pe antecedentele personale ale pacientei (vârsta, durata infertilității, istoricul sarcinilor precedente) și pe factorii chirurgicali (scorul funcționalității cea mai scăzută – LFS least function score, scor AFS, scor AFS total) [44]. EFI oferă prima evaluare în prognosticul clinic al fertilității la o pacientă cu endometrioză diagnosticată și tratată chirurgical. $EFI \geq 6$ puncte prezintă un prognostic reproductiv favorabil pentru sarcina spontană; $EFI \leq 5$ prezintă un prognostic reproductiv nefavorabil pentru sarcina spontană, când pacienta trebuie să fie îndrumată la Centrul reproductologic pentru TRA [7, 12].

Clasificarea ENZIAN din 2012 include 4 compartimente de endometrioză profundă infiltrativă [56]. Iar în 2019 clasificarea ENZIAN a EP a fost completată cu celelalte localizări ale E pelvine (endometrioza superficială și ovariană) – compartimentele genitale. Astfel, din 2019, clasificarea ENZIAN include toate formele de E pelvină și extrapelvină, devenind una universală [7, 10, 12], care elucidează toate localizările posibile ale E.

Tabloul clinic. Endometrioza profundă este o formă de endometrioză, cea mai simptomatică, și în 80% este cauza durerilor pelviene cronice și acute, ciclice și aciclice. Simptomele endometriozei profunde, inclusiv la pacientele tinere sub 17 ani, sunt dismenoreea intensă, durerile pelvi-abdominale cronice și acute, dispareunia, durerea la defecație cu recrudescență catamenială, dischezia, disuria, semnele funcționale urinare cu recrudescență catamenială, infertilitatea, hematuria ciclică și sângerarea rectală ciclică [21, 23, 26, 63, 76, 84]. Endometrioza profundă poate fi suspectată în prezența următoarelor acuze [90]: dismenoree sau dispareunie, care sunt cupate neînsemnat după utilizarea COC și AINS; dismenoree care pot fi motivul absenței la școală sau la serviciu; infertilitate cu ovulație regulată, permeabilitate a trompelor uterine și spermogramă normală la un partener; simptome cu recrudescență catamenială, ca diaree, constipație, greață, durere în timpul mișcărilor intestinale, crampe intestinale, balonare și sațietate precoce; urinări frecvente cu sau fără durere.

Endometrioza profundă, concomitentă în 50% [16] de cazuri cu chisturi ovariene endometrioide, ducând la un proces aderențial inflamator și abliterarea spațiului Douglas, este o cauză a infertilității.

Totodată, endometrioza profundă diminuează drastic statutul psiho-emoțional și general fizic [62, 73]. Pentru colectarea și analizarea simptomelor este recomandată utilizarea chestionarelor validate. Durerea trebuie evaluată utilizând o scară analogică vizuală. Chestionarele privind calitatea vieții sunt necesare pentru a evalua impactul endometriozei asupra aspectelor vitale, inclusiv activitatea fizică și socială, funcția psihologică, neurologică, reproductivă și sexuală etc. [12, 79, 81].

Examinare clinică. Suspiciune EP presupune o examinare fizică a pacientelor, inclusiv examinarea bazinu-

lui mic și inspecția, palparea abdomenului. Manevrela examenului clinic sunt în funcție de simptomatologia pacientei. Uneori examenul clinic permite aprecierea localizării și gradul răpândirii procesului patologic [49, 70]. Examenul vaginal în valvă permite inspecția fornixului posterior cu aprecierea leziunilor endometrioze nodulare pe suprafața mucoasei vaginului. Prin tactul vaginal pot fi detectate infiltrarea sau depunerile nodulare ale vaginului, ale ligamentelor uterosacrale sau ale spațiului Douglas. De asemenea, tușeul vaginal este important pentru evaluarea extinderii bolii la nivelul peretelui lateral a bazinului mic, ce permite aprecierea riscului leziunii plexului hipogastric și a ureterii. Tactul vaginal permite suspectarea endometriozei profunde pe baza semnelor [3]: deplasarea laterală a colului uterin; deplasarea, ficsarea și retroversia uterului; formațiunile anexiale voluminoase cu mobilitatea scăzută; prezența nodulilor în regiunea uterosacrală sau în spațiul Douglas; ligamentele uterosacrale dureroase, tensionate, îngroșate și/sau palpate a formațiunilor; scurtarea și tensiunea fornexurilor vaginale; stenoza severă a colului uterin; prezența unei mici formațiuni noduloase în zona rectovaginală. Examenul rectovaginal permite detectarea infiltrării sau formațiunii în regiunea rectosigmoidală sau a anexelor, durere și mobilitate limitată a mucoasei intestinale [20, 30]. Examenul rectal este foarte recomandat pentru a evalua extinderea laterală și dorsală a bolii, permițând detectarea riscului de leziuni ale vaselor și plexului hipogastric. De asemenea, permite evaluarea mobilității nodulului în spațiul Douglas și prezice cât de dificilă poate fi operația.

Investigații paraclinice. EP suspectată pe baza anamnezei și examenului fizic necesită investigațiile imagistice suplimentare pentru evaluarea implicării organelor adiacente în procesul patologic, ca: ureterele, vezica urinară și intestinul [29]. Ca prima etapă în diagnosticul paraclinic al EP este examinarea ultrasonografică (USG), care are rolul de a ghida alegerea tipului de investigație paraclinică complementară ulterioară [41].

Criteriile ecografice a endometriozei profunde sunt: mobilitatea uterului redusă, uterul fixat, dureros (adenomioza); “kissing” ovaries, ovarele sensibile/dureroase, fixate (criteriile “moi”); sactosalpinx (ocluzie de focare endometrioide, aderentele); sm. de slising negative (Douglas obliterat); nodulii hipocogeni în perețele vezicii urinare; dilatarea urețelor, hidronefroza; îngroșarea fornixului posterior, straturile hipocogene în perețele vaginale posterioare; schimbarea structurii septului recto-vaginal, strat hiperecogen între vaginul și rectul; nodule de «clepsidră» sau «diabolo» (leziunea fornixului posterior cu trecerea în perețele rectale anterioare); ligg. uterosacrale îngroșate hipocogene cu/fără limitele; îngroșarea fusiformă, sm. de cometa, nodulii hipocogeni în stratul muscular rectal cu/fără focari de hiperecogenitate cu conturi neclare, scăderea peristaltismului în regiunea leziunii, intensitatea vascularizării înaltă. Chisturi ovariene endometrioze sunt un mar-

cher pentru endometrioza profundă în 50% de cazuri [16, 69].

Prezența unei leziuni profunde de endometrioză, descrisă cu ajutorul USG, asociată cu semne sugestive, sugerează diagnosticul cu EP. Absența unei leziuni vizibile la USG nu elimină diagnosticul cu EP [37].

Alte tehnici de imagistică, cum ar fi RMN și CT, vor fi utilizate la etapa a doua și a treia, în cazul indicației sau ineficienței USG, în funcție de localizarea suspectată a leziunilor EP [31, 41]. Identificarea leziunilor endometrioze extragenitale (peretele abdominal, canalul inghinal, diafragma, plămânul etc.) este relevantă și are un impact important asupra planificării tratamentului chirurgical [29].

Așadar, EP suspectată clinic este o indicație pentru investigații paraclinice de linia a II, cum ar fi USGTV, realizată de un examinator cu experiență în endometrioza sau RMN pelvină [37]. Concluzia examinărilor trebuie să descrie adecvat dimensiunile, localizările anatomice și numărul leziunilor endometrioze [8, 31, 39]. Examenul RMN și USG (TV, TR, abdominală) sunt considerate individuale pentru a evalua extensia endometriozei multifocare. În cazul de discordanță între examenul clinic, ecografic și RMN, pacienta va fi îndrumată la un centru terțiar pentru reevaluarea diagnosticului, poate fi propusă a doua interpretare RMN de către un radiolog cu experiență.

Endometrioza ligamentelor uterosacrale, vaginului și septulului rectovaginal poate fi diagnosticată cu sensibilitatea și specificitatea mai înaltă cu ajutorul RMN, comparativ cu USG. RMN permite detectarea localizărilor specifice, cum ar fi parametrele și localizările digestive extrapelvine.

EP recto-sigmoidiană USGTV, realizată de un examinator cu experiență în endometrioza, este mai sensibilă decât RMN [37, 40, 43]. Pentru a confirma și a specifica caracteristicile implicării intestinale este nevoie de un examen țintit: eco-endoscopie rectală sau colonoscopie virtuală [37], care vor furniza informații despre numărul de leziuni endometrioze digestive, înălțimea leziunilor în raport cu anusul, gradul de infiltrare și gradul de stenoză a intestinului infiltrat de leziunea endometriozei, pentru a organiza asistență multidisciplinară. Se recomandă evaluarea implicării musculaturii intestinale și distanța dintre marginea inferioară a leziunii și marginea anală, ce are un impact asupra tipului de intervenție chirurgicală preconizată. Pentru localizările rectale și sigmoidiene sunt recomandate EEnR, USGTR [10]. În cazul localizărilor colonice situate în amonte, pentru aprecierea îngroșării concentrice a peretelui și leziunii poliploide cu/fără noduli de suprafață, este utilizat Colo-CT. Colonoscopia virtuală adăugă informații noi suplimentare la RMN, permite efectuarea unei biopsii și este utilă pentru diagnosticul diferențial [55, 78], identifică stenoza sau leziunile intraluminal, dar nu oferă informația suficientă despre prezența, localizarea și mărimea endometriozei în peretele intestinal. Co-

lonoscopia este indicată la pacientele cu hematochezia pentru diagnosticul diferențial al bolii intestinale primare [28].

Pentru endometrioza urinară sunt utilizate USGTV și RMN, care permit detectarea leziunilor vezicale și a ureterohidronofrozei [37]. USGTV este suficient pentru a diagnostica endometrioza vezicii urinare în majoritatea cazurilor. De obicei, leziunile sunt localizate pe peretele dorsal sau în fundul vezicii urinare. O vezică parțial umplută îmbunătățește evaluarea sonografică, în timp ce o vezică plină o face mai dificilă [41]. RMN este utilă pentru identificarea relației dintre nodul și ostia ureterală și în cazul endometriozei rectovaginale suplimentare [1, 14]. Endometrioza poate infiltra peritoneul, ligamentele uterosacrale, adventiția ureterală și țesutul conjunctiv înconjurător cu comprimarea extrinsecă a peretelui ureteral datorită răspunsului inflamator și fibrozei. Endometrioza ureterală intrinsecă are loc în 20% de cazuri de implicare ureterală și în 50-60% de cazuri de E urinară se stabilește dilatația sistemului pielocaliceal [35, 48, 58]. Fiecare pacientă cu EP necesită ecografia renală obligatorie pentru diagnosticul precoce a hidronefrozei silențioase [28, 51]. Hidronefroza necesită o evaluare a funcției renale preoperatorie, pe de o parte. De pe altă parte, evaluarea funcției vezicii urodinamice este utilă preoperator pentru că intervenția chirurgicală pentru endometrioza profundă poate induce disfuncție, cauzată de traumatizarea chirurgicală a nervului [25]. Imagistica, inclusiv urografia intravenoasă, USGTV de înaltă rezoluție, renografia radioizotopică, RMN sau CT de contrast, se efectuează conform protocoalelor locale. Obstrucția în stadiu incipient este vizualizată de USGTV în 50% de cazuri [14].

Cistoscopia pre- sau intraoperatorie este recomandată pentru endometrioza vezicii urinare cu scop de vizualizare a nodulilor submucoși și localizarea lor în raport cu joncțiunea ureterovezicală [19, 32]. În 50% de cazuri a endometriozei urinare prin cistoscopia sunt descoperite leziuni tipice endometrioze nodulare roșii sau albastre [50]. Implicarea stratului exterior al mușchiului detrusor nu poate fi exclusă prin

cistoscopie. O biopsie este necesară doar pentru diagnostic diferențial, când sunt suspectate alte boli, cum ar fi carcinomul urotelial sau cistita interstițială. Plasarea stenturilor ureterale este avantajoasă în cazul tratamentului chirurgical al endometriozei.

Laparoscopia diagnostică se recomandă atunci când există suspiciune clinică de endometrioza, când examinarea preoperatorie nu a obiectivizat leziunile endometriozei profunde este recomandată când sarcina este o prioritate pentru pacientă sau în prezența durerii și lipsa efectului tratamentului conservator [42, 57]. Intraoperator se recomandă examinarea vizuală a firidelor parietocolice, cupolei diafragmatice, ficatului, epiplonului, tractului digestiv, spațiului vezicouterine, ligamentelor uterosacrale, spațiului Douglas, uterului, trompelor

uterine, ovarelor, fosei ovariane, parametrilor și urețelor, cu descrierea lor în protocol postoperator, inclusiv aderențele și diferite tipuri de leziuni cu mărimea și localizarea acestora [22, 72]. Pentru descrierea leziunilor endometrioze sunt utilizate clasificările ENZIAN, rASRM și EFI. Pentru confirmarea diagnosticului cu E se recomandă biopsie a leziunilor tipice sau atipice [37]. Un rezultat morfologic pozitiv confirmă diagnosticul de endometrioza, negativ — nu exclude prezența sa. În toate cazurile cu EP, biopsia este necesară pentru a exclude malignitatea. Laparoscopia, ca standard de aur pentru diagnosticarea tuturor formelor endometriozei, este insuficientă în diagnosticul focarelor endometrioze extraperitoneale. În consecință, endometrioza depistată prin metode imagistice (elemente caracteristice și specifice, ca: chisturi și / sau leziuni profunde) nu necesită confirmare laparoscopică a diagnosticului, dar suspectarea EP necesită investigații paraclinice suplimentare [37].

Afectarea nervilor. Distrugerea fibrelor nervoase poate fi realizată, de pe o parte, în urma răspândirii leziunilor EP, pe de altă parte, îndepărtarea radicală a endometriozei poate duce la traumatizarea nervilor, cu apariția simptomelor corespunzătoare [18, 67]. Implicarea în procesul patologic al nervilor simpatici și parasimpatici (plexul hipogastric și nervii splanchnici) duce la o disfuncție a organelor pelvine (disfuncție a vezicii urinare și intestinului, tulburări ale lubrifierii vaginale) [67]. Leziunea nervilor somatici (plexul sacral și nervul sciatic) duce la simptome neurologice corespunzătoare.

Neuropelveologia, ca o metodă micro-neurochirurgicală laparoscopică terapeutică, oferă o abordare optimă a nervilor somatici pelvieni [67]. Diagnosticul preoperator exact de afectare a nervilor, tehnicile chirurgicale specializate pentru protejarea nervilor și metodele de eliminare a endometriozei apropiate de nerv sunt realizate numai de specialiștii cu experiență în domeniu [68]. Leziuni extrapelvice. Metodele diagnostice a leziunilor endometriotice extra-pelvine includ examinarea fizică (palpare), RMN și USG. Stabilirea diagnosticului complet cu planificarea intervenției chirurgicale va reduce riscul unei rezecții incomplete. Endometrioza peretelui abdominal (afectarea cicatriciului postcezarian sau posthisterectomic, a zonelor ombilicale și inghinale) necesită examinarea preoperatorie cu RMN pentru determinarea dimensiunilor și profunzimii nodulilor, leziunilor musculare sau aponevrozei, pentru excizia lor chirurgicală completă. O plasă este utilizată pentru a închide defecte mari. RMN (în special, rezoluție ridicată în vizualizările T1 frontale, axiale și sagitale) relevă endometrioza diafragmei. Leziunile mai mari de 5 mm sau cu sângerări recente sunt mai bine vizualizate. Leziunile mici pot fi detectate în timpul intervenției chirurgicale. O examinare laparoscopică trans-ombilicală a diafragmei vizualizează doar partea sa ventrală. Cu toate acestea, leziunile situate în spatele ficatului sunt, de obicei, asociate cu leziunile vizibile prin satelit la partea ventrală a diafragmei [15].

EP și tactica chirurgicală. Infiltrarea țesutului endometrial pe peritoneul parietal abdominal și pelvian duce la afectarea cu modificări fibrotice a structurilor retroperitoneale. Anatomia bazinului mic cu EP este sever distorsionată. Poziția anatomică normală a ureterului poate fi modificată în mod semnificativ printr-un proces endometrioid, de exemplu, deplasarea medială datorită fibrozei înconjurătoare, stricturii ureterale duce la un hidroureter și hidronefroza. Nodulii endometriozi ai vezicii urinare pot invada structurile înconjurătoare și disloca ligamentele rotunde ale uterului. Intestinul sigmoid localizat intraperitoneal și rectul retroperitoneal sunt adesea implicate în procesul endometriot. Nodulii endometriozi ai septului rectovaginal duc la fuziunea colonului recto-sigmoid cu partea dorsală a uterului, colului uterin și vaginului. Astfel, retragerea structurilor înconjurătoare este obișnuită și necesită planificarea tacticii pre- și intraoperatorie. Reperele anatomice ale bazinului mic au o importanță majoră în procedurile chirurgicale. Pregătirea sau disecția spațiilor anatomice specifice (Latsko, Okabayashi, Yabuki) ajută la identificarea acestor repere, facilitând îndepărtarea completă și sigură a leziunilor profunde [15, 28, 43].

Planurile fertile a pacientei și indicațiile pentru intervenția chirurgicală sunt discutate preoperator, intraoperator. Astfel, se determină strategia reproductivă a managementului pacientei folosind EFI [10]. FIV este recomandată pacientelor operate anterior cu rezervă ovariană scăzută sau infertilitate de factor masculin. Congelarea ovocitelor este recomandată în cazurile de endometriom ovarian coexistent [28].

Anamneza pacientei chirurgicale are o importanță deosebită, deoarece riscul de complicații intra- și postoperatorii a tractului urinar sau a intestinului sunt mai rare la femeile care au suferit proceduri chirurgicale [29].

Abordarea multidisciplinară permite rezecția completă a leziunilor endometrioze și ameliorarea calității vieții la pacientele cu EP [24]. Intraoperator se recomandă documentarea următoarelor informații: localizarea leziunilor EP; ligamentele uterosacrale, inclusiv infiltrarea ureterelor; septul rectovaginal, inclusiv implicarea peretelui vaginal/mucoasei; intestinului, inclusiv implicarea stratului muscular; vezica urinară, inclusiv afectarea stratului muscular și a ostiei ureterelor; alte părți ale bazinului; localizările extrapelvice; implicarea ovarelor; dimensiunile leziunilor; numărul leziunilor; gradul de implicare a organelor și structurilor adiacente [29].

Strategia chirurgicală depinde de mărimea leziunilor endometrioze, activitatea și localizarea procesului patologic, precum și de vârsta pacientei, planurile reproductivă și rezultatele intervențiilor anterioare. Accesul endoscopic a devenit standardul de aur pentru EP. Echipa chirurgicală trebuie să fie organizată în conformitate cu volumul intervenției preconizată. La necesitate, ar trebui să includă un chirurg, urolog, proctolog, chirurg plastic, care se află sub îndrumarea unui ginecolog — specialist care înțelege patologia endometriozei și ne-

voile unei femei. Pentru a reduce riscul de complicații postoperatorii, se poate alege o intervenție chirurgicală în mai multe etape și se poate utiliza strategiile preoperatorii pentru o excizie sigură și completă a leziunii endometrioze: pregătirea intestinului (preparare mecanică și clismă, decontaminare intestinală cu antibiotice intraluminale), stenting ureteral (când se planifică o intervenție chirurgicală a vezicii urinare, ureterelor sau anamnezei chirurgicale pe ureterii), manipulator uterin și sondă rectală [29].

Cu toate acestea, ca și intervenția medicală, intervenția chirurgicală nu este întotdeauna de succes și este, de asemenea, asociată cu riscuri relevante clinice [9, 17]. Eșecul tratamentului poate fi parțial atribuit eterogenității endometriozei și, în cazul intervenției chirurgicale, este direct corelat cu experiența chirurgicală, complexitatea fiecărui caz și localizările anatomice ale bolii.

Terapie conservatorie. Medicina contemporană sugerează toate tipurile disponibile de tratament pentru endometrioza profundă, include medicamente, intervenții chirurgicale sau o combinație a acestora [38].

De pe o parte, după cum s-a menționat mai sus, endometrioza profundă este cea mai severă formă de endometrioza, diferind în mecanisme patogenetice și manifestări clinice. Exprimarea neuropeptidelor proinflamatorii (IL-33, CRH și urocortină), a receptorilor acestora (CRH-R2), a markerilor stresului oxidativ și a enzimelor inflamatorii (fosfolipaza-grupa A2 IIA, COX-2) este semnificativ mai mare în EP decât în alte forme, care susțin factorii de inflamație, aderența organelor la peritoneu, angiogeneza și neurogeneza. Astfel, alegerea unui tratament medical pentru EP este o problemă a medicinei moderne complexă și larg discutată. Medicamentele existente nu își arată eficacitatea în EP. De exemplu, contraceptivele orale cresc expresia mRNA-ului COX2 în endometru, ceea ce previne ameliorarea durerii la pacienții cu EP [66]. Factorii epigenetici, activarea enzimelor proinflamatorii și stresul oxidativ în focarele EP contribuie la creșterea rezistenței receptorilor de progesteron. Acest fapt explică, de asemenea, ineficiența progestinelor și a COC în tratamentul pacienților cu EP [34].

Pe de altă parte, la acest moment, ca medicamente de I-a linie în tratamentul EP, sunt considerate progestativele (Dienogest, DIU cu LNG sau un implant subcutan cu etonogestrel) și COC per continuum. Pentru linia a II-a sunt recomandate aGnRH cu add-back terapie, anGnRH și inhibitori ai aromatazei în combinație cu COC/ progestogeni/ aGnRH/ anGnRH (în cazul eșecului de tratament conservator sau chirurgical).

Așadar, tratamentul medicamentos al EP necesită inovații urgente bazate pe o înțelegere mai profundă a principalelor caracteristici ale bolii, a diferitelor fenotipuri și idiosincrazii, cu trecerea de la tratamentul pur hormonal la combinația de noi medicamente care pot restabili diverse mecanisme homeostatice perturbate de procesul endometrioid [34]. Oamenii de știință propun

noi grupuri de medicamente care încă trebuie supuse studiilor clinice — antagoniști CRH-R2, inhibitori 450 aromataze [66].

Prin urmare, în prezent, intervenția chirurgicală este cea mai bună opțiune pentru tratarea pacienților cu EP, iar îndepărtarea completă a leziunilor este crucială pentru eliminarea simptomelor acestei patologii [33, 54, 66]. Excizia incompletă a leziunii EP în timpul intervenției chirurgicale este un factor de risc important pentru recurență, iar timpul corect pentru prima intervenție chirurgicală și natura sa radicală ajută la reducerea recurențelor, repetării intervențiilor chirurgicale și la păstrarea fertilității femeii [53].

În plus față de terapia medicală cu hormoni și analgezice, s-a demonstrat că intervenția chirurgicală îmbunătățește calitatea vieții pacienților care suferă de EP [13, 45].

Așa dar, endometrioza profundă, una din cele mai agresive forme de E, este o boală enigmatică, multifacetică, în care multe momente rămân încă neelucidate. Paradigma de bază este diagnosticul precoce din adolescență cu implementarea tehnologiilor noi, tratamentul neinvaziv, abordare multidisciplinară cu formarea centrelor de excelență în domeniul cercetării E, păstrarea funcției reproductive și îmbunătățirea CV a pacienților cu EP.

BIBLIOGRAFIE

1. Aas-Eng K, Salama M, Sevelde U et al. Learning curve for detection of the distal part of ureters by transvaginal sonography (TVS): a feasibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019.
2. Abou-Setta AM, Houston B, Al-Inany HG, Farquhar C. Levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for symptomatic endometriosis following surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 12013: CD005072.
3. Adamson GD, Pasta DJ. Endometriosis fertility index: the new, validated endometriosis staging system. *Fertil Steril* 2010;94: 1609–1615.
4. Ashrafi M., Sadatmahalleh S.J., Akhoond M.R., Talebi M. Evaluation of risk factors associated with endometriosis in infertile women. *Int. J. Fertil. Steril.* 2016; 10(1): 11-21.
5. Backonja U., Buck Louis G.M., Lauver D.R. Overall adiposity, adipose tissue distribution, and endometriosis: a systematic review. *Nurs. Res.* 2016; 65(2): 151-66.
6. Baranov V., Malysheva O., Yarmolinskaya M. Pathogenomics of endometriosis development. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(7). pii: E1852. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19071852>
7. Bazot M, Darai E. Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and sterility* 2017;108: 886-894.

8. Bazot, M., Bharwani, N., Huchon, C., Kinkel, K., Cunha, T., Guerra, A., Manganaro, L., Buñesch, L., Kido, A., Togashi, K., Thomassin-Naggara, I. and Rockall, A. (2016). European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *European Radiology*, 27(7), pp.2765-2775.
9. Becker CM, Gattrell WT, Gude K, Singh SS. Reevaluating response and failure of medical treatment of endometriosis: a systematic review. *Fertil Steril* 2017;108:125–136
10. Belghiti J, Thomassin-Naggara I, Zacharopoulou C, Zilberman S, Jarbouli L, Bazot M, et al. Contribution of Computed Tomography Enema and Magnetic Resonance Imaging to Diagnose Multifocal and Multicentric Bowel Lesions in Patients With Colorectal Endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015 Aug;22(5):776–84.
11. Borghese B., Zondervan K.T., Abrao M.S., Chapron C., Vaiman D. Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis. *Clin. Genet.* 2017; 91(2): 254- 64. <https://dx.doi.org/10.1111/cge.12897>
12. Bourdel N, Alves J, Pickering G et al. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2015;21: 136-152.
13. Byrne D, Curnow T, Smith P, Cutner A, Saridogan E, Clark TJ, Centres BE. Laparoscopic excision of deep rectovaginal endometriosis in BSGE endometriosis centres: a multicentre prospective cohort study. *BMJ Open* 2018;8:e018924.
14. Carfagna P, De Cicco Nardone C, De Cicco Nardone A et al. Role of transvaginal ultrasound in evaluation of ureteral involvement in deep infiltrating endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51: 550-555.
15. Ceccaroni M, Roviglione G, Mautone D et al. Anatomical Landmarks in Deep Endometriosis Surgery Minimally Invasive Gynecology. 2018. Springer, pp. 45-59.
16. Chapron C, Pietin-Vialle C, Borghese B, Davy C, Foulot H, Chopin N (2009) Associated ovarian endometrioma is a marker for greater severity of deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 92:453–457
17. Chapron C, Fauconnier A, Vieira M et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. *Human reproduction* 2003;18: 157-161.
18. Chiantera V, Petrillo M, Abesadze E et al. L a p a r o s c o p i c Neuronavigation for Deep Lateral Pelvic Endometriosis: Clinical and Surgical Implications. *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25: 1217-1223.
19. Collinet P, Marcelli F, Villers A et al. Management of endometriosis of the urinary tract. *Gynecol Obstet Fertil* 2006;34: 347-352.
20. Condous G, Van Calster B, Van Huffel S et al. What is the value of preoperative bimanual pelvic examination in women undergoing laparoscopic total hysterectomy? *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14: 334-338
21. Culley L. et al. The social and psychological impact of endometriosis on women's lives: a critical narrative review //Human reproduction update. – 2013. – T. 19. – №. 6. – C. 625-639.
22. Daniela Angerame Yela, Iuri de Paula Quagliato, Cristina Laguna Benetti-Pinto, Quality of Life in Women with Deep Endometriosis: A Cross-Sectional Study — *Rev Bras Ginecol Obstet* 2020;42(2):90–95
23. De Graaff AA, D'Hooghe TM, Dunselman GA, Dirksen CD, Hummelshoj L, Consortium WE, et al. The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing: results from an international cross-sectional survey. *Human reproduction*. 2013 Oct;28(10):2677-85. PubMed PMID: 23847114.
24. De Graaff AA, Van Lankveld J, Smits LJ, Van Beek JJ, Dunselman GA. Dyspareunia and depressive symptoms are associated with impaired sexual functioning in women with endometriosis, whereas sexual functioning in their male partners is not affected. *Human reproduction*. 2016 Nov;31(11):2577-86. PubMed PMID: 27619771.
25. de Lapasse C, Renouvel F, Chis C et al. Urinary functional and urodynamic preoperative evaluation of patients with deep pelvic surgical endometriosis: about 12 cases. *Gynecol Obstet Fertil* 2008;36: 272-277.
26. de Paula Andres M. et al. Dienogest in the treatment of endometriosis: systematic review //Archives of gynecology and obstetrics. – 2015. – T. 292. – №. 3. – C. 523-529.
27. Dinsdale N, Nepomnaschy P, Crespi B. The evolutionary biology of endometriosis. *Evolution, Medicine, and Public Health*. 2021;9(1):174-191. doi:10.1093/emph/eoab008.
28. ESGE-ESHRE and WES Working group, Saridogan E, Becker CM, Feki A et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis-part 1: ovarian endometrioma. *Gynecol Surg* 2017 14: 27 (simultaneous publication in *Human Reproduction Open*)
29. ESGE, ESHRE, and WES working group; Joerg Keskstein, Christian M Becker, Michel Canis, Anis Feki, Grigoris F Grimbizis, Lone Hummelshoj, Michelle Nisolle, Horace Roman, Ertan Saridogan, Vasilios Tanos, Carla Tomassetti, Uwe A Ulrich, Nathalie Vermeulen, Rudy Leon De Wilde, Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis, *Hum Reprod Open*. 2020 Feb 12;2020(1):hoaa002. doi: 10.1093/hropen/hoaa002. eCollection 2020.
30. ESHRE Endometriosis GDG, Endometriosis, Guideline of European Society of Human Reproduction and Embryology, 2022

31. Exacoustos C, Zupi E, Piccione E. Ultrasound Imaging for Ovarian and Deep Infiltrating Endometriosis. *Semin Reprod Med* 2017;35: 5-24
32. Fadhlaoui A, Gillon T, Lebbi I et al. Endometriosis and VesicoSphincteral Disorders. *Front Surg* 2015;2: 23.
33. FCV2- En-bloc resection of “the butterfly area” for deep infiltrating endometriosis Suruchi Pandey1, Shaheen Khazali1, Centre for Endometriosis and Minimally Invasive Gynaecology CEMIG, Ashford & St. Peter’s Hospital, Chertsey, UK., Chertsey, UK Abstracts of Oral, Poster and Video Presentations British Society for Gynaecological Endoscopy Silver Jubilee Meeting ‘Preparing for a Golden Era’ Central Hall Westminster, London 4th & 5th June 2015
34. Fernando M. Reis, Larissa M. Coutinho, Silvia Vanuccini, Frédéric Batteux, Charles Chapron, and Felice Petraglia,* Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure — *Human Reproduction Update*, Vol.26, No.4, pp. 565–585, 2020 Advance Access Publication on May 15, 2020 doi:10.1093/humupd/dmaa009
35. Gałczyński K. et al. Ovarian endometrioma—a possible ending in adolescent girls and young women: a mini-review // *Journal of ovarian research*. – 2019. – T. 12. – №. 1. – C. 1-8.
36. Gheorghe Paladi, *Ginecologie*, ISBN 9975-61-028-5, p. 173 — 182
37. Ghidul de endometrioza, Societatea de Obstetrică și Ginecologie din România; Colegiul Medicilor din România, 2019.
38. Giudice LC (2010) Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 362: 2389–2398
39. Gonçalves FC, Andres MP, Passman LJ, Gonçalves MOC, Podgaec S. A systematic review of ultrasonography-guided transvaginal aspiration of recurrent ovarian endometrioma. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. juill 2016;134(1):3-7.
40. Grammatico D, Gonzalez A, Nicholson R et al. Endometriosis: a correlation between high resolution nuclear magnetic resonance and laparoscopic findings. 13TH WORLD CONGRESS on ENDOMETRIOSIS 2017
41. Guerriero S, Saba L, Pascual MA et al. Transvaginal ultrasound vs magnetic resonance imaging for diagnosing deep infiltrating endometriosis: systematic review and metaanalysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51: 586-595.
42. Guideline N. Endometriosis: diagnosis and management, NICE guideline [NG73] Published: 06 September 2017.
43. Hudelist G, English J, Thomas AE et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for non-invasive diagnosis of bowel endometriosis: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;37: 257-263.
44. International working group of AAGL, ESGE, ESHRE and WES, Nathalie Vermeulen, Mauricio S Abrao et al. Endometriosis classification, staging and reporting systems: a review on the road to a universally accepted endometriosis classification. *Human Reproduction Open*, Volume 2021, Issue 4, 2021, hoab025, <https://doi.org/10.1093/hropen/hoab025>
45. Jacobson TZ. Laparoscopic surgery for endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD011031.;
46. Keckstein J. et al. The #Enzian classification for the diagnosis and surgery of endometriosis: a narrative review. *Gynecol Pelvic Med*. 2021, doi: 10.21037/gpm-21-38
47. Keckstein J, Liselotte Mettler, Meinhold-Heerlein I (eds). Endometriosis: A concise practical guide to current diagnosis and treatment, *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2018 Sep; 19(3): 173–175. doi: 10.4274/jtgga.2018.0026.
48. Knabben L, Imboden S, Fellmann B, Nirgianakis K, Kuhn A, Mueller MD. Urinary tract endometriosis in patients with deep infiltrating endometriosis: prevalence, symptoms, management, and proposal for a new clinical classification. *Fertility and Sterility*. 2015 Jan;103(1):147–52.
49. Koninckx PR, Meuleman C, Oosterlynck D et al. Diagnosis of deep endometriosis by clinical examination during menstruation and plasma CA-125 concentration. *Fertility and sterility* 1996;65: 280-287.
50. Leone Roberti Maggiore U, Ferrero S, Candiani M, Somigliana E, Viganò P, Vercellini P. Bladder Endometriosis: A Systematic Review of Pathogenesis, Diagnosis, Treatment, Impact on Fertility, and Risk of Malignant Transformation. *European Urology*. 2017 May;71(5):790–807.
51. Lusuardi L, Hager M, Sieberer M et al. Laparoscopic treatment of intrinsic endometriosis of the urinary tract and proposal of a treatment scheme for ureteral endometriosis. *Urology* 2012;80: 1033-1038
52. M, Vignali M (2003) Ovarian endometriosis: from pathogenesis to surgical treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:321–326
53. Manuel Maria Ianieri, MD, Daniele Mautone, MD, and Marcello Ceccaroni, MD, PhD — Recurrence in Deep Infiltrating Endometriosis: A Systematic Review of the Literature – *JMIG, VOLUME 25, ISSUE 5, P786-793, JULY 01, 2018*
54. Marina de Paula Andres, Giuliano M Borrelli, Rosanne M Kho, Mauricio S Abrão The current management of deep endometriosis: a systematic review — *Minerva Ginecol*. 2017 Dec;69(6):587-596. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04082-5. Epub 2017 May 25.
55. Mehedintu C, Brinduse LA, Bratila E et al. Does Computed Tomography-Based Virtual Colonoscopy Improve the Accuracy of Preoperative Assess-

- ment Based on Magnetic Resonance Imaging in Women Managed for Colorectal Endometriosis? *J Minim Invasive Gynecol* 2018;25: 1009-1017
56. Montanari E, Dauser B, Keckstein J, Kirchner E, Nemeth Z, Hudelist G. Association between disease extent and pain symptoms in patients with deep infiltrating endometriosis. *Reprod Biomed Online* 2019; 39:845–851.
 57. National Institute for health and Care Excellence. Endometriosis: diagnosis and management. Nice. 17 févr 2017; Clinical guideline.
 58. Nezhat C, Falik R, McKinney S, King LP. Pathophysiology and management of urinary tract endometriosis. *Nat Rev Urol.* 2017 Jun;14(6):359–72.
 59. Nisenblat V, Bossuyt PM, Farquhar C et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2: CD009591.
 60. Nisenblat V. et al. Imaging modalities for the non-invasive diagnosis of endometriosis //Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – №. 2.
 61. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997;68:585–596.
 62. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’Hooghe T, de Cicco NF, de Cicco NC, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT, World Endometriosis Research Foundation Global Study of Women’s Health C (2011) Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 96:366–373 e368
 63. Oral E. et al. Concomitant endometriosis in malignant and borderline ovarian tumours //Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2018. – T. 38. – №. 8. – C. 1104-1109.
 64. Pantou A. et al. The Role of Laparoscopic Investigation in Enabling Natural Conception and Avoiding in vitro Fertilization Overuse for Infertile Patients of Unidentified Aetiology and Recurrent Implantation Failure Following in vitro Fertilization //Journal of clinical medicine. – 2019. – T. 8. – №. 4. – C. 548
 65. Parazzini F, Esposito G., Tozzi L., Noli S., Bianchi S. Epidemiology of endometriosis and its comorbidities. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2017; 209: 3-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.021>
 66. Patrizia Carrarelli, Alice Luddi, Lucia Funghi, Felice Arcuri, Frederic Batteux, Cynthia Dela Cruz, Claudia Tosti, Fernando M Reis, Charles Chapron, Felice Petraglia — Urocortin and corticotrophin-releasing hormone receptor type 2 mRNA are highly expressed in deep infiltrating endometriotic lesions — *Reproductive BioMedicine Online* (2016) 33, 476–483
 67. Possover M, Forman A, Rabischong B et al. Neuropeptide: New Groundbreaking Discipline in Medicine. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22: 1140-1141.
 68. Rabischong B, Botchorishvili R, Bourdel N et al. [Nerve sparing techniques in deep endometriosis surgery to prevent urinary or digestive functional disorders: Techniques and results: CNGOF-HAS Endometriosis Guidelines]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46: 309-313.
 69. Redwine DB (1999) Ovarian endometriosis: a marker for more extensive pelvic and intestinal disease. *Fertil Steril* 72:310–315
 70. Ripps BA, Martin DC. Correlation of focal pelvic tenderness with implant dimension and stage of endometriosis. *The Journal of reproductive medicine* 1992;37: 620-624.
 71. Rossi V, Tripodi F, Simonelli C, Galizia R, Nimbi FM, Endometriosis-associated pain: a review of quality of life, sexual health and couple relationship. *Minerva Obstet Gynecol.* 2021 Oct;73(5):536-552. doi: 10.23736/S2724-606X.21.04781-3.
 72. Sanjay K. Agarwal, MD; Charles Chapron, MD; Linda C. Giudice, MD, PhD; Marc R. Laufer, MD; Nicholas Leyland, MD; Stacey A. Missmer, ScD; Sukhbir S. Singh, MD; Hugh S. Taylor, MD — Clinical diagnosis of endometriosis: a call to action , *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, APRIL 2019, p. 354-364
 73. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T et al (2012) The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 27:1292–1299
 74. Somigliana E, Berlanda N, Benaglia L, Vigano P, Vercellini P, Fedele L (2012) Surgical excision of endometriomas and ovarian reserve: a systematic review on serum antimüllerian hormone level modifications. *Fertil Steril* 98:1531–1538
 75. Sourial S., Tempest N., Hapangama D.K. Theories on the pathogenesis of endometriosis. *Int. J. Reprod. Med.* 2014; 2014: 179515. [https:// dx.doi.org/10.1155/2014/179515](https://dx.doi.org/10.1155/2014/179515)
 76. Tirlapur SA, Kuhrt K, Chaliha C, Ball E, Meads C, Khan KS. The ‘evil twin syndrome’ in chronic pelvic pain: a systematic review of prevalence studies of bladder pain syndrome and endometriosis. *International journal of surgery.* 2013;11(3):233-7. PubMed PMID: 23419614.
 77. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL et al (2014) National German Guideline (S2k): guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: long version — AWMF registry no. 015-045. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 74:1104–1118
 78. van der Wat J, Kaplan MD, Roman H et al. The use of modified virtual colonoscopy to structure a de-

- scriptive imaging classification with implied severity for rectogenital and disseminated endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20: 543-546.
79. Vanhie A, Meuleman C, Tomassetti C et al. Consensus on Recording Deep Endometriosis Surgery: the CORDES statement. *Human reproduction* 2016;31: 1219-1223
80. Vercellini P, Fedele L, Aimi G, Pietropaolo G, Consonni D, Crosignani PG. Association between endometriosis stage, lesion type, patient characteristics and severity of pelvic pain symptoms: a multivariate analysis of over 1000 patients. *Hum Reprod* 2007;22:266–271.
81. Vitonis AF, Vincent K, Rahmioglu N et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: II. Clinical and covariate phenotype data collection in endometriosis research. *Fertility and sterility* 2014;102: 1223-1232
82. Wei M., Cheng Y, Bu H., Zhao Y., Zhao W. Length of menstrual cycle and risk of endometriosis: a meta-analysis of 11 case—control studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(9): e2922.
83. Yong L., Weiyuan Z. Association between body mass index and endometriosis risk: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 46928-36. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.14916>.
84. Yosef A, Allaire C, Williams C, Ahmed AG, Al-Hussaini T, Abdellah MS, et al. Multifactorial contributors to the severity of chronic pelvic pain in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):760 e1- e14. PubMed PMID: 27443813.
85. Yotova I., Hsu E., Do C., Gaba A., Sczabolcs M., Dekan S. et al. Epigenetic alterations affecting transcription factors and signaling pathways in stromal cells of endometriosis. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170859. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170859>.
86. Zhao Y., Gong R, Chen Y., Nwachukwu J.C., Srinivasan S., Ko C. et al. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Sci. Transl. Med.* 2015; 7(271): 271ra9. <https://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.301062>.
87. Адамян Л.В., ред. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В. И. Кулакова» Минздрава РФ; 2013. 66с.
88. Адамян Л.В., Фархат К.Н., Макиян З.Н., Савилова А.М. Молекулярно-биологическая характеристика эутопического и эктопического эндометрия (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2015; 21(5): 8-16.
89. Пономаренко И.В., А.В. Полоников, М.И. Чурносков. Молекулярные механизмы и факторы риска развития эндометриоза. *Акушерство и гинекология* N3/2019, стр. 26 – 31
90. Эндометриоз. Клинические рекомендации – ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), Москва 2020
91. Ярмолинская М.И., Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы. СПб.: Эко-Вектор; 2017. 615с.

ANDRIANA MARIAN, IURIE DONDIUC

COMPLICAȚIILE MATERNE ASOCIATE OBEZITĂȚII PRE-GESTAȚIONALE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

MATERNAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH PREGESTATIONAL OBESITY

Keywords: obesity, pregnancy, birth, complications.

Pregnancy is characterized by a multitude of physiological changes, which unfortunately can aggravate the general maternal condition. Pre-gestational obese women are prone to more complicated specific pregnancies, also, all changes during pregnancy can directly or indirectly affect the condition of the fetus intrauterine. The article presents the results of a literature review on maternal complications during pregnancy in obese women. Obese pregnant women face multiple risks compared to normal weight women. Higher anesthetic complications, high operative morbidity, more medical complications, high accident rate, sleep apnea, psychological disorders and other social and family problems. Obesity is associated with various medical complications that precipitate even more during pregnancy, so the obstetrician must be aware and alert about possible complications such as hypertension, pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, gestational edema, varicose veins, sleep apnea, hypoventilation, gestational diabetes. It has been found that many of the maternal-fetal risks that arise during pregnancy are linearly dependent on BMI (body mass index). Obese women often have extended first and second periods of labor. Early maternal exhaustion, insufficiency of contraction forces leads to increased incidence of instrumentally assisted births or cesarean section. Postpartum hemorrhage is four times more common in obese pregnant women compared to normal weight women. Obesity is a social and medical challenge that requires vigilant supervision by health care providers.

РЕЗЮМЕ

МАТЕРИНСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ СВЯЗАННЫЕ С ПРЕГЕСТАЦИОННЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Ключевые слова: ожирение, беременность, роды, осложнение.

Беременность характеризуется множеством изменений в женском организме, которые при определенных условиях, могут значительно усугубить состояние матери. В свою очередь, эти изменения прямо или косвенно, влияют на состояние внутриутробного плода. Ожирение является фактором риска по многим показателям, особенно при беременности, когда материнский организм функционирует с повышенной интенсивностью, провоцируя многочисленные осложнения по сравнению с беременными женщинами с нормальным весом. В статье представлены результаты обзора литературы материнских осложнений при беременности у женщин с ожирением. У этой категории беременных чаще отмечаются гестационный диабет, гестационные отеки, гипертония, гипертензия, вызванная беременностью, преэклампсия, анестезиологические осложнения и высокая послеоперационная заболеваемость. Кроме того отмечено более частое появление варикозного расширения вен, апноэ во сне, гиповентиляции, психологических расстройств, высокая частота несчастных случаев, другие социальные и семейные проблемы. Установлено, что многие риски для матери и плода, возникающие во время беременности, линейно зависят от ИМТ (индекса массы тела). У тучных женщины чаще наблюдается раннее истощение матери, удлинённый первый и второй периоды родов, недостаточность сократительных сил, что приводит к увеличению частоты инструментальных родов или кесарева сечения. Отмечено, что послеродовое кровотечение в четыре раза чаще встречается у беременных с ожирением, по сравнению с беременными с нормальным весом. Таким образом, ожирение связано с различными медицинскими и социальными осложнениями, усугубляющимися во время беременности, что требует бдительного наблюдения со стороны акушеров-гинекологов и других специалистов.

Introducere. Conform OMS (Organizația Mondială a Sănătății) și ACOG (Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie) obezitatea este definită prin prezența IMC (indicele de masă corporală) peste valoarea de 30 kg/m^2 [22]. Există 3 niveluri de obezitate care reflectă riscurile pentru sănătate în asociere cu creșterea IMC. Categoria I de obezitate, numită și clasa I, reprezintă IMC de la 30 până la $34,9 \text{ kg/m}^2$, categoria II de obezitate se caracterizează prin IMC de la 35 la $39,9 \text{ kg/m}^2$ și categoria III de obezitate (obezitatea morbidă) cuprinde valori ale IMC de peste 40 kg/m^2 [17,22]. Obezitatea reprezintă excesul de țesut adipos [7], care, în timp deseori induce la dezvoltarea diabetului zaharat, dislipidemiei, hipertensiunii arteriale, bolii coronariene, colestoliziei, accidentului vascular cerebral, osteoartritei, cancerului endometrial și mamar în perioada postmenopauză și altor patologii [1,17,18]. La nivel global, prevalența obezității este în continuare creștere, iar această tendință afectează inclusiv și femeile de vârstă reproductivă. În prezent, obezitatea maternă este cel mai frecvent factor de risc pentru mortalitatea maternă în țările dezvoltate și este asociată cu un spectru larg de rezultate nefavorabile, complicații gestaționale și perinatale. Pe termen lung, obezitatea și adaosul ponderal patologic în timpul sarcinii sunt, de asemenea, asociate cu riscuri crescute de boli cardiovasculare și metabolice atât pentru mama, cât și pentru generația următoare [1,2,19].

Diagnosticul de obezitate maternă se stabilește la prima vizită antenatală la medicul de familie sau la medicul obstetrician-ginecolog prin determinarea IMC (indexului de masă corporală), iar adaosul ponderal pe parcursul sarcinii trebuie să fie dependent de greutatea inițială [2]. Adaosul ponderal pentru femeile subponderale cu IMC până la $18,5 \text{ kg/m}^2$ trebuie să constituie 12,5-18kg (28-40 lbs), femeile normoponderale cu IMC $18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$ trebuie să adauge în greutate 11,5-16kg (25-35 lbs), pentru femeile supraponderale cu IMC $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ se recomandă adaosul gestațional de 7-11,5 kg (15-25 lbs), iar femeile obeze cu IMC peste 30 kg/m^2 trebuie să adauge cel mult 5-9 kg (11-20 lbs) [3].

Femeia gravidă diagnosticată cu obezitate, care pe parcursul sarcinii nu respectă recomandările cu privire la adaosul ponderal gestațional, este cu mult mai predispusă la riscuri crescute de complicații ginecologice, obstetricale și perinatale. Cele mai frecvente asocieri patologice din punct de vedere obstetrical sunt: tulburările de hipertensiune gestațională, diabetul gestațional, avort spontan, nașterea prematură, hemoragie postpartum, traumatism obstetrical, macrosomia fetală și altele [1,4,5]. Obezitatea este asociată cu diverse complicații medicale care se amplifică și mai mult în timpul sarcinii, astfel încât obstetricianul trebuie să fie conștient și alert despre posibilele complicații precum varice, colecistoliziază, complicații trombotice, anemie, infecții urinare, dispnee de efort, bronșită, hipoventilație și dificultăți de respirație [2]. IMC de peste 30 kg/m^2 este cel mai adesea asociat cu noțiunea de obezitate [17].

Scopul studiului constă în elaborarea unei sinteze a publicațiilor științifice de profil cu privire la complicațiile materne apărute pe parcursul sarcinii la femeile obeze pregestaționale.

Materiale și metode. Cercetarea s-a efectuat colectând surse literare din bazele de date: PubMed și Google School. Publicațiile au fost selectate după următoarele cuvinte cheie: „obezitate maternă”, „complicații materne”, „obezitatea în sarcină”, au fost selectate 63 de articole publicate în anii 2016-2022, ulterior cele cu impact major și interes mai sporit au fost analizate și prezentate în lucrarea noastră.

Rezultate. Obezitatea are un impact negativ asupra sănătății mamei și rezultatelor perinatale, fiind asociată mai frecvent cu afecțiuni precum hipertensiunea arterială, hipertensiunea indusă de sarcină, edeme gestaționale, apnee în somn, hipoventilație, diabet gestațional, precum și diabetul de tip II [1,6,17]. S-a constatat că multe dintre riscurile materno-fetale apărute pe parcursul sarcinii sunt direct determinate de IMC. O creștere cu 10% a IMC înainte de sarcină crește riscul relativ al diabetului gestațional și al preeclampsiei cu aproximativ 10% pentru fiecare patologie [6]. Hipertensiunea indusă de sarcină este una dintre cele mai frecvente complicații ale sarcinii la femeile cu surplus de masă corporală, care provoacă leziuni grave asupra inimii, creierului, rinichilor, ficatului și altor organe vitale și reprezintă o amenințare semnificativă pentru făt [2,15,17]. Se consideră faptul că leptina, adiponectina și kisspeptina sunt responsabile pentru dezvoltarea diabetului zaharat și preeclampsie la gravidele obeze [2]. Frecvența dezvoltării diabetului gestațional este de 3,76 ori mai crescută la femeile obeze. Mission și colegii au raportat o creștere de 0,82% a diabetului gestațional pentru fiecare 1 kg/m^2 suplimentar IMC normal și creșterea de două ori a hipertensiunii arteriale indusă de sarcină cu fiecare $5-7 \text{ kg/m}^2$. Creșterea glicemiei la gravidele supraponderale sau obeze duce la creșterea glicemiei fetale și la creșterea secreției de insulină de către celulele β insulare fetale stimulate de hiperglicemia fetală [15]. Insulina fetală favorizează în principal creșterea fetală, ceea ce poate duce, inițial, la macrosomie fetală și, ulterior, la dezvoltarea sindromului metabolic [4,15].

O meta-analiză a constatat că exercițiile fizice pe durata sarcinii au redus semnificativ riscul de diabet gestațional (RR (riscul relativ)=0,69, 95% ÎI (interval de încredere): 0,52-0,91) [15], iar alte studii au constatat că exercițiile fizice ar putea reduce riscul de diabet gestațional cu 39% și riscul de naștere prematură cu 38% (RR=0,62, 95% ÎI: 0,41-0,95) la gravidele supraponderale și obeze [40].

Rezultatele unei meta-analize din 2019 relevă faptul că femeile gravide obeze care au adăugat masă corporală patologică în sarcină au avut cele mai mari riscuri de hipertensiune arterială gestațională (OR 4,52 (95% ÎI 3,86- 5,31)), preeclampsie (OR 4,58 (95% ÎI 3,90- 5,37)), diabet gestațional (OR 7,84 (95% ÎI 6,38- 9,62)),

naștere prematură (OR 2,14 (95% ÎÎ 1,86- 2,46)) și macrosomie fetală la naștere (OR 4,77 (95% ÎÎ 4,35-5,22)) [1]. Dacă analizăm în general riscul de apariție și manifestare a complicațiilor pe durata sarcinii, la acest grup de femei el a constituit (OR 2,51 (95% ÎÎ 2,31 — 2,74)). A fost estimat că 23,9% din orice complicație apărută în sarcină a fost atribuită excesului de greutate/ obezității materne [1], în mod specific: 35,6% — hipertensiunea gestațională, 34,6% — preeclampsie, 42,8% — diabetul gestațional, 3,9% — nașterea prematură și 20,6% — macrosomie fetală la naștere. Iar alte 31,6% de macrosomie fetală a fost atribuită doar creșterii excesive materne în greutate, indiferent de statutul nutrițional pregestațional [1,11].

Repartizarea abdominală a țesutului adipos alb față de cea totală este un predictor de disfuncție ovulatorie ce induce ulterior dificultăți de concepție și de menținere a sarcinii, dar și un risc mai înalt de rezistență insulică și hiperandrogenemie, adesea foarte sugestive pentru sindromul ovarelor polichistice. La femeile obeze este demonstrat o dereglare a axul hipotalamo-hipofizar-gonadal [17]. Gravidele obeze cu distribuție centrală/ abdominală a țesutului adipos percep mișcările fetale intrauterin mai târziu și mai dificil [7]. Un studiu australian de cohortă longitudinală a constatat că grosimea stratului subcutanat la nivel abdominal a fost un factor important în determinarea riscului legat de obezitate în sarcină [7]. În același an, un alt studiu a constatat că grosimea țesutului adipos subcutanat abdominal a fost asociat semnificativ cu un risc mai mare pentru dezvoltarea diabetului gestațional, (OR = 3,07, 95% ÎÎ: 2,35–4,00) [7,10].

Un alt aspect important pe parcursul sarcinii care prezintă dificultăți din cauza obezității materne este examinarea ultrasonografică (USG). Calitatea examenului USG este afectată în dependență de grosimea țesutului subcutan adipos al gravidei. Limitările ecografiei în obezitatea maternă trebuie apreciate ca fetometrie slab vizualizată USG în 10% pînă la 20% cazuri [1]. Un studiu recent realizat în anul 2020 a prezentat o rată de scanare fetală incompletă de 90% în cazul gravidelor cu IMC peste 50kg/m², în comparație cu rata de 42 % pentru gravidele supraponderale [23]. Studiul realizat de Tsai și colab. în 2015 a arătat că, în timpul scanării ultrasonografice din primul trimestru de sarcină șansele de a obține o măsurare precisă a translučenței nucale scade odată cu creșterea IMC matern, are loc scăderea cu 3,2% pentru obezitatea de gradul I și II, iar în cazul obezității materne morbide scăderea este de 7,8% [24]. Durata de examinare pentru obținerea măsurării corecte este prelungită cu 14,1 minute în caz de obezitate maternă de gradul II și cu 12,3 minute pentru obezitatea de gradul III. Necesitatea utilizării ecografiei transvaginale este crescută cu 42% la pacientele obeze, comparativ cu 23% la gravidele cu greutate normală [24].

Un IMC matern peste normă înainte de concepție crește riscul de rezultate adverse fetale, cum ar fi avortul spontan, defecte de tub neuronal, spina bifida, defecte

cardiace și hernii diafragmatice, în mod special la femeile cu IMC peste 40kg/m². Se estimează că 11% din totalul deceselor neonatale pot fi atribuite consecințelor supraponderalității și obezității materne. O creștere a IMC cu 5 kg/m² majorează riscul relativ de deces intrauterin la 1,24 [2,4]. Rezultatele unei meta-analize din 2011 a evaluat asocierea dintre obezitate și avortul spontan în trimestrul I. În cazul sarcinilor concepute natural, femeile cu obezitate au fost de 1,3 ori mai predispușe la avortul spontan (OR=1,31; 95% ÎÎ 1,18 -1,46) [20]. Această asociere a fost confirmată în continuare de către un studiu observațional prospectiv, efectuat asupra unui grup de 18 000 de femei chineze nulipare, în care obezitatea maternă a fost asociată cu un risc de avort spontan (RR= 1,51; 95% ÎÎ 1,13-2,02) [20,21]. În același studiu din 2019, unde sunt comparate femeile normoponderale cu cele obeze și respectiv rezultatele lor obstetricale, s-a observat o asociere dintre obezitatea maternă și mortalitatea totală (ARR (risc relativ ajustat) =1,34; 95% ÎÎ = 1,03-1,74) și pierderea fetală (ARR= 1,51; 95% ÎÎ= 1,15-1,99), dar nu și cu decesul infantil (ARR= 0,53; 95% ÎÎ= 0,20- 1,46) [21]. Analizele ulterioare au arătat că obezitatea maternă a fost asociată în mod special cu avortul spontan (ARR= 1,51; 95% ÎÎ= 1,13-2,02), decât cu decesul intranatal (ARR= 1,52; 95% ÎÎ= 0,65- 3,57). Suplimentar, obezitatea a fost asociată cu naștere prematură (ARR= 1,59; 95% ÎÎ= 1,25 -2,02), macrosomie (ARR= 3,71; 95% ÎÎ= 3,01-4,59) și copil mare pentru vârsta de gestație (ARR= 2,93; 95% ÎÎ= 2,49- 3,47) [21].

Analizând datele literaturii de specialitate, putem confirma faptul că obezitatea este implicată în patogeniza SOP (sindromul ovarelor polichistice) [26], care se manifestă prin dificultăți de ovulație și rate mai mici de sarcini finalizate la termen [25]. În ultimul deceniu, studiile au descris anomalii în coagularea sângelui la femeile obeze cu SOP, demonstrând, astfel, prezența unui dezechilibru între componentele trombogene și anti-trombogenice ale sistemului de coagulare [25]. Până la sarcină, modificările paraclinice la aceste femei sunt reprezentate de: număr crescut de trombocite; volum mediu mai mare de trombocite; activare trombocitară; niveluri mai mari de factor von Willebrand; PAI-1 crescut; valoare crescută de dimetil-l-arginina; niveluri crescute de factor tisular D; generare mai rapidă de trombine; deficit de proteină C și niveluri mai scăzute de activitate a plasminogenului [25,26]. Din punct de vedere fiziologic, gestația este o stare protrombotică care devine mai pronunțată începând cu trimestrul II de sarcină și ajunge la apogeu mai aproape de termen. Shan și colab. au studiat femeile obeze însărcinate cu și fără SOP în timpul primului trimestru de sarcină și au observat că gravidele diagnosticate anterior cu SOP au avut o stare procoagulantă mai pronunțată datorită unei concentrații mai mari de factori de coagulare activați VIII și X [25].

Sarcina în sine presupune o stare hipercoagulativă și di-

ficulități de circulație sanguină sistemică, iar la femeile obeze, în comparație cu cele normoponderale, acest tip de probleme sunt mai accentuate. Din aceste considerente, ghidurile recomandă utilizarea a cel puțin 75mg de aspirină (însă nu mai mult de 180mg) zilnic, începând cu termenul de 12 săptămâni de gestație până la naștere, pentru a reduce riscul de preeclampsie, iar riscul de hemoragie gastrointestinală este considerat unul scăzut [9,11,12].

Parturientele obeze au adesea prima și a doua perioadă de travaliu prelungită, epuizare maternă precoce, insuficiența forțelor de contracție conduc la creșterea incidenței nașterilor asistate instrumental și/sau operației cezariene. Rata operațiilor cezariene este crescută la femeile obeze, în special din contul eșecului inducerii travaliului cu prostaglandine și insuficienței forțelor de contracție. În majoritatea studiilor de specialitate s-a observat că finalizarea nașterii la femeile obeze în țările înalt dezvoltate se realizează prin intermediul operației cezariene electivă, în pofida faptului că riscurile operatorii și cele anestezice sunt mai mari pentru femeile obeze [9,12,13]. În timpul angajării și coborârii capului fetal prin căile de naștere pot exista probleme mecanice cauzate de disproporțiile fetale, obstrucția țesuturilor moi, prezentărilor necorespunzătoare și macrosomie [6,14]. Ecografia pe masa de travaliu poate fi utilă, deoarece este foarte dificil din punct de vedere obstetrical să se evalueze clinic progresul travaliului prin palpate la o parturientă obeză [6]. Hemoragia postpartum este de 4 ori mai frecventă la gravidele obeze, în comparație cu femeile cu masă corporală normală [2,6]. Funcția mio-metrială în timpul sarcinii este afectată de complicații metabolice asociate cu obezitatea. Nivelurile ridicate de leptină și colesterol la femeile obeze interferează cu procesul de naștere. Colesterolul are implicații în contractilitatea uterină, în timp ce leptina interferează cu contractilitatea uterină și maturarea colului uterin cu dilatația cervicală. Scăderea receptorilor de oxitocină și a conexiunilor conexinei 43 între miocite la femeile obeze contribuie, de asemenea, la distocie și hemoragie postpartum [8]. De aceea, este absolut indispensabilă efectuarea managementului activ al perioadei a 3-a al travaliului, cu soluție Oxitocină în cazul femeilor obeze [2,9]. Insuficiența lactației în perioada de lăuzie este, de asemenea, frecventă în rândul femeilor obeze [2]. Conform recomandărilor ghidului ASRM (Societatea Americană de Medicină Reproductivă) din 2021, femeile obeze prezintă un risc crescut de infertilitate și de dezvoltare ulterioară a complicațiilor materne și fetale în timpul sarcinii. Aceste femei au nevoie de consiliere cu privire la reducerea masei corporale înainte de conceperea unei sarcinii [17].

Concluzii. Obezitatea maternă reprezintă o provocare globală, constatându-se că multe dintre riscurile materno-fetale apărute pe parcursul sarcinii sunt direct determinate de IMC pregestațional. Astfel, se recomandă consilierea preconcepțională a femeilor cu surplus de

masă corporală cu scopul de a reduce greutatea maternă și de a încuraja respectarea recomandărilor internaționale cu privire la adaosul gestațional.

Excesul de greutate în sarcină necesită o studiere profundă, pentru a identifica și preveni la timp complicațiile materno-fetale. Deseori, sarcinile la femeile obeze sunt acompaniate de patologii somatice care duc la creșterea mortalității și morbidității, astfel, aceste gravide necesită o supraveghere vigilentă din partea specialiștilor.

REFERINȚE

1. Santos S, Voerman E, Amiano P, Barros H, Beilin LJ, Bergström A, Charles MA, Chatzi L, Chevrier C, Chrousos GP, Corpeleijn E, Costa O, Costet N, Crozier S, Devereux G, Doyon M, Eggesbø M, Fantini MP, Farchi S, Forastiere F, Georgiu V, Godfrey KM, Gori D, Grote V, Hanke W, Hertz-Picciotto I, Heude B, Hivert MF, Hryhorczuk D, Huang RC, Inskip H, Karvonen AM, Kenny LC, Koletzko B, Küpers LK, Lagström H, Lehmann I, Magnus P, Majewska R, Mäkelä J, Manios Y, McAuliffe FM, McDonald SW, Mehegan J, Melén E, Mommers M, Morgen CS, Moschonis G, Murray D, Ni Chaoimh C, Nohr EA, Nybo Andersen AM, Oken E, Oostvogels A, Pac A, Papadopoulou E, Pekkanen J, Pizzi C, Polanska K, Porta D, Richiardi L, Rifas-Shiman SL, Roeleveld N, Ronfani L, Santos AC, Standl M, Stigum H, Stoltenberg C, Thiering E, Thijs C, Torrent M, Tough SC, Trnovec T, Turner S, van Gelder M, van Rossem L, von Berg A, Vrijheid M, Vrijkotte T, West J, Wijga AH, Wright J, Zvinchuk O, Sørensen T, Lawlor DA, Gaillard R, Jaddoe V. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG*. 2019 Jul;126(8):984-995. doi: 10.1111/1471-0528.15661. Epub 2019 Mar 20. PMID: 30786138; PMCID: PMC6554069.
2. Khadilkar, S.S. Obesity in Pregnancy: Obstetrician's Obstacle. *J Obstet Gynecol India* 69, 197–202 (2019). <https://doi.org/10.1007/s13224-019-01235-1>
3. Denison FC, Aedla NR, Keag O, et al. Care of Women with Obesity in Pregnancy. *Green-top Guideline No. 72*. *BJOG* 2018.
4. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev* 2015;16:621–38. [PubMed: 26016557]
5. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Metaanalysis. *JAMA* 2017;317:2207–25. [PubMed: 28586887]
6. Vanlalfele, Zosangpuii. Study of maternal and fetal

- outcome in obesity complicating pregnancy. *International Journal of Contemporary Medical Research* 2020;7(2):B1-B5
7. Yao D, Chang Q, Wu QJ, Gao SY, Zhao H, Liu YS, Jiang YT, Zhao YH. Relationship between Maternal Central Obesity and the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Diabetes Res.* 2020 Apr 2;2020:6303820. doi: 10.1155/2020/6303820. PMID: 32337296; PMCID: PMC7157762.
 8. Tribe RM. Regulation of human myometrial contractility during pregnancy and labour: are calcium homeostatic pathways important? *Exp Physiol.* 2001;86:247–54. <https://doi.org/10.1113/eph8602180>.
 9. Simon A, Pratt M, Hutton B, et al. Guidelines for the management of pregnant women with obesity: A systematic review. *Obesity Reviews.* 2020;21:e12972. <https://doi.org/10.1111/obr.12972>
 10. A. A. Nassr, S. A. Shazly, M. C. Trinidad, S. A. el-Nashar, A. M. Marroquin, and B. C. Brost, “Body fat index: a novel alternative to body mass index for prediction of gestational diabetes and hypertensive disorders in pregnancy,” *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*, vol. 228, no. 18, pp. 243–248, 2018.
 11. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ.* 2017;356:j1
 12. Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, et al. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet. 2018;40:950-966. Available from. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.030>
 13. Mottola MF, Davenport MH, Ruchat SM, et al. No. 367-2019 Canadian guideline for physical activity throughout pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet. 2018;40:1528-1537. Available from. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.001>
 14. Juan Jesús Fernández Alba, Carmen Paublete Herrera, Angel Vilar Sanchez, Carmen Gonzalez-Macias, Maria Castillo Lara, Rafael Torrejón, Luis Javier Moreno Corral. (2018) Indications of caesarean section in overweight and obese versus normal-weight pregnant women: a retrospective cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 31:3, pages 357-363.
 15. Xing Y, Wang X, Zhang W, Jiang H. The effect of exercise on maternal complications and birth outcomes in overweight or obese pregnant women: a meta-analysis. *Ann Palliat Med* 2020;9(6):4103-4112. doi: 10.21037/apm-20-2097
 16. Magro-Malosso ER, Saccone G, Di Mascio D, et al. Exercise during pregnancy and risk of preterm birth in overweight and obese women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017;96:263-73.
 17. Fertility and Sterility® Vol. 116, No. 5, November 2021 0015-0282/\$36.00 Copyright ©2021 American Society for Reproductive Medicine, Published by Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.08.018> (https://www.asrm.org/globalassets/asrm/asrm-content/news-and-publications/practice-guidelines/for-non-members/obesity_and_reproduction.pdf)
 18. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body fatness and cancer—viewpoint of the IARC working group. *N Engl J Med* 2016;375:794–8.
 19. Collaborators GBDO, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13–27.
 20. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29:507–13.
 21. Zhou Y, Li H, Zhang Y, Zhang L, Liu J, Liu J. Association of maternal obesity in early pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a Chinese prospective cohort analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27: 1030–6
 22. <https://www.acog.org/womens-health/faqs/obesity-and-pregnancy>
 23. Simmons P, et al. Accuracy and completion rate of the fetal anatomic survey in the super obese parturient. *J Ultrasound Med.* 2020;40(10):2047-51.
 24. Tsai PJ, Loichinger M, Zalud I. Obesity and the challenges of ultrasound fetal abnormality diagnosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;29(3):320-7.
 25. Cavalcante MB, Sarno M, Cavalcante CTMB, Araujo Júnior E, Barini R. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019 Jul;79(7):697-704. doi: 10.1055/a-0884-3212. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31303657; PMCID: PMC6620176.
 26. Tziomalos K, Dinas K. Obesity and Outcome of Assisted Reproduction in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:149

ANA MIȘINA

TORSIUNE IZOLATA A TROMPEI UTERINE CAUZATĂ DE CHIST PARAOVARIAN

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova*

SUMMARY

ISOLATED FALLOPIAN TUBE TORSION WITH PARAOVARIAN CYST

The author describes a rare pathology — isolated torsion of the Fallopian tube (IPFT), caused by a paraovarian cyst. A review of the literature on the frequency, etiopathogenesis, diagnosis, and surgical treatment of IPFT is presented.

Key words: paraovarian cyst • isolated fallopian tube torsion • detorsion

РЕЗЮМЕ

ИЗОЛИРОВАННЫЙ ПЕРЕКРУТ МАТОЧНОЙ ТРУБЫ ОБУСЛОВЛЕННЫЙ ПАРАОВАРИАЛЬНОЙ КИСТОЙ

Автором описана редкая патология – изолированный перекрут Фаллопиевой трубы (ИПФТ), обусловленный параовариальной кистой. Представлен обзор литературы о частоте, этиопатогенезе, диагностике и хирургическому лечению ИПФТ.

Ключевые слова: параовариальная киста • изолированный перекрут фаллопиевой трубы • деторсия

INTRODUCERE

Torsiune izolată a trompei uterine (TITU) fără implicația ovarului ipsilateral este o patologie destul de rar întâlnită cu un diagnostic preoperator foarte dificil [1-5]. Cauza precisă a apariției TITU nu este stabilită până în prezent, dar, după părerea majorității din autori există câțiva factori care predispun la apariția TITU [2, 3, 6-9]. Către factorii de risc interni se referă: hidrosalpinxul, hematosalpinxul, endometrioza, tumorile trompei uterine, ligaturarea trompelor în anamneză, hipermobilitatea trompelor, hidatidele Morgani [1, 2, 6-9]. Factorii externi include: chisturile și tumorile paratubare (paraovariene), trauma, boala inflamatorie pelvină, aderențe, mărirea uterului în dimensiuni [1, 3, 6-9].

TITU cauzată de chisturile paraovariene (CPO) se referă la patologia orfană și în literatura anglo-saxonă este prezentată cu cazuri clinice sporadice [7, 8, 10-26] și numai în două publicații sunt prezentate de o serie de pacienți cu astfel de patologii [1, 9]. Având în vedere raritatea acestei patologii, vă prezentăm propria noastră observație clinică a TITU cauzată de un chist paraovarian.

DESCRIEREA CAZULUI CLINIC

Pacienta M.O., 23 ani a fost spitalizată în secția ginecologie chirurgicală în mod urgent cu dureri în regiunea inferioară a abdomenului care au apărut timp de câteva zile. Obiectiv starea grav-medie, stabilă. Pielea curată pal-roză. T/A – 110/80 mm Hg, t° – 36.6°, PS – 80

bătăi pe minut, FR- 18 pe minut. Abdomenul moale, participă la respirație, dureros în regiunile inferioare a abdomenului, preponderent pe dreapta. Menarha de la 15 ani, câte 3-4 zile, regulate, moderate, indolore. Gravidați-0. La examenul vaginal: uterul de dimensiuni normale, anexele din stânga nu se palpează, din dreapta – chist ovarian 7x8 cm dolor la palpare. S-a efectuat examenul USG: uterul și ovarul stâng cu aspect normal. Chist paraovarian pe dreapta – 93x79 mm cu conținut neomogen, slab vascularizat periferic, posibil torsionat (Fig.1). Analiza generală a sângelui: Hb- 122g/l, Er- 3.8x10¹²/l, Leucocite- 9.2x10⁹/l. Protrombina – 92%, Fibrinogenul – 3.2 g/l.

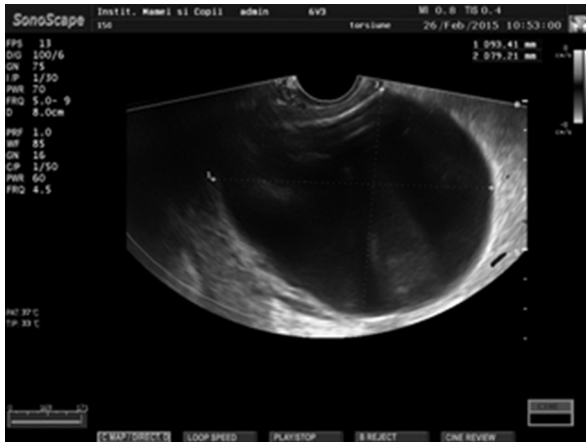


Fig.1. USG transvaginală: chist paraovarian (93x79 mm)

Cu diagnosticul de suspexție la torsiunea chistului ovarian pe dreapta, pacienta a fost luată la intervenție chirurgicală urgentă. Sub anestezie epidurală s-a efectuat incizie după Phannenstiel și pe straturi deschisă cavitatea abdominală. La revizia intraoperatorie s-a depistat uter de dimensiuni normale, anexele din dreapta cu un chist paraovarian triplu torsionat împreună cu trompa uterină contra acelor ceasornicului, fără implicarea ovarului ipsilateral (Fig.2).

S-a efectuat detorsia formațiunii chistice și trompei, deschise foițele ligamentului larg și s-a enucleat chistul paraovarian. Vizual s-a constatat restabilirea fluxului sangvin în trompa uterină după detorsie (Fig.3).

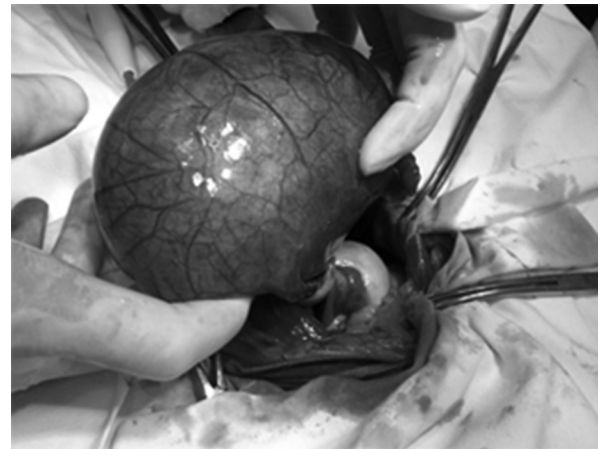


Fig.2. Torsiune izolată a trompei uterine cu chist paraovarian



Fig.3. Anexele uterine după detorsie și înlăturarea chistului paraovarian

Pentru evitarea herniei ligamentului lat incizia s-a suturat cu fire separate de vicryl. Controlul hemostazei. Drenarea cavității abdominale. Laparorafie. Macropreparatul înlăturat: chist cu pereții subțiri, complectat cu lichid hemoragic (Fig.4). Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta fiind exa terntă la a 6 zi postoperator. Examenul histopatologic: chist paraovarian de tip mezotelial.

Examenul repetat peste 15 luni: pacienta asimptomatică, după datele examenului USG date pentru recidivul chistului paraovarian nu sunt.

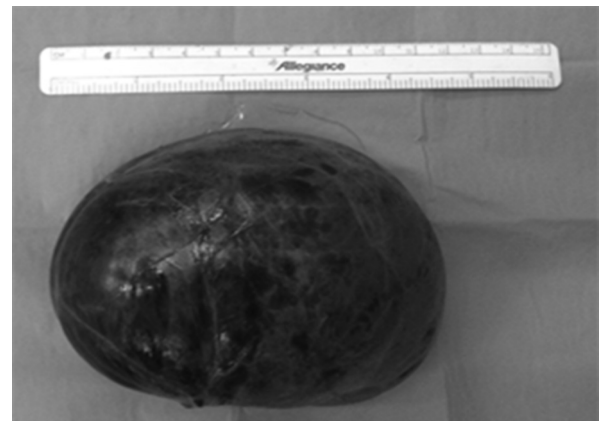


Fig.4. Macropreparatul chistului paraovarian înlăturat

DISCUȚII

Pentru prima dată TITU a fost publicată de Bland-Sutton J. în a. 1890 în revista Lancet și frecvența acestei patologii este de 1:1,500,000 [18]. TITU se caracterizează prin cel puțin o torsiune completă a trompei uterine în jurul ligamentelor infundibulopelvine și utero-ovarice, fără implicarea ovarului ipsilateral [6, 9]. În literatura anglo-saxonă există părerea că în pofida varietății de factori potențiali care pot cauza TITU, hidrosalpinxul și CPO ar trebui considerate cele mai semnificative [1, 3,

9]. Mai mult ca atât, Bertozzi M. și coaut. (2020) au observat că mișcările bruște și sportul ar trebui considerate ca factori de risc al apariției TITU la adolescente [2]. CPO sau chisturile paratubare se localizează în ligamentul lat al uterului între ovar și trompa uterină și alcătuiesc de la 5 până la 20% în structura formațiunilor chistice ale anexelor uterine [27]. Din punct de vedere a histogenezei CPO provin din mezoteliu sau sunt considerate c rămășițe embrionare al ducturilor paramezonefric (Müllerian) sau mezonefric (Wolff) [28]. Sursele de literatură au fost căutate în baza de date PubMed cu cuvintele cheie (Termeni MeSH): “isolated tubal torsion”, “isolated fallopian tube torison”, “tubal torsion” “paraovarian cyst”, “paratubal cyst”. Pentru analiză au fost utilizate doar articole anglo-saxone cu text integral. A fost stabilit că din aa. 1967 până 2021 în literatura de specialitate au fost descrise mai puțin de 40 cazuri de TITU cauzate

de CPO. În tabelul 1 este prezentată caracteristica generală a pacientelor cu TITU cauzate de CPO, datele individuale ale cărora au fost detaliat expuse în sursele de literatură. Vârsta medie a pacientelor cu TITU cauzate de CPO a fost de 20.5± 3.1 ani (de la 11 până la 70 ani), iar majoritatea (n=14, 66.7%) au fost pacientele <19 ani, pacientele de vârstă reproductivă — 28.5% și în postmenopauză — 4.8%. Din numărul total de paciente cu TITU cauzate de CPO această patologie s-a întâlnit în 4(20%) cazuri la gravid în termenul de sarcină de la 21 până la 34 săptămâni [7, 12, 13, 24].

În prezent se deosebesc trei tipuri de TITU: (1) torsiune cu o axă lungă care trece de la secțiunea istmică a trompei spre fimbrii cu dilatarea trompei uterine pe tot parcursul ei; (2) torsiune pe ax scurt cu dilatarea trompei uterine pe toată lungimea ei, asemănătoare cu o obstrucție a intestinului subțire cu o buclă închisă (obstrucție cu buclă

Tabelul 1. Caracteristica generală a pacientelor cu TTUI cauzată de CPO

nr. d/o	Autorul, anul	Vârsta	Dimensiunile CPO (mm)	Gradul torsiunii*	Localizarea TTUI	Volumul intervenției chirurgicale	Histologia CPO
#1	Iffy L, Adolph J. (1967)	23	70x65x60	1	dextra	laparotomie, SE + CE	un rând de epiteliu columnar inferior
#2	Barkla PC, Hammill PH. (1972)	22	50	3	dextra	laparotomie, SE + CE	NR
#3	Howard FM, Vill M. (1994)	23	55x43x36	3	sinistra	laparotomie, detorsie + CE	chist cu epiteliu cuboidal
#4	Yalcin OT. et al. (1997)	31	□2x74x57	2	dextra	laparotomie, SE + CE	chist cu epiteliu cuboidal
#5	Phupong V, Intharasakda P. (2001)	34	65x61x60	3	sinistra	laparotomie, SE + CE	chist paratubar
#6	Breitowicz B. et al. (2005)	14	70x55 și 90x50	2 bilateral	bilateral	laparoscopie, SE bilaterală	tip paramezonefral
#7		17	50x40	4	sinistra	laparoscopie, SE + CE	tip paramezonefral
#□	Gro□er S. (2007)	11 1/2	50x30	1	dextra	laparoscopie, SE + CE	NR
#9	Said MR, Bamigboye V. (200□)	12	97x91	3	dextra	laparoscopie, CE	chist mezotelial
#10	Seshadri S. et al. (2009)	12	77x65 și □0x46	NR	dextra	laparoscopie, SE + CE + CE	benignă
#11	Ra□am S. et al. (2013)	1□	65x61	2 1/2	dextra	laparoscopie, detorsie + SE + CE	chist mezotelial
#12	Blitz MJ, Appelbaum H. (2014)	14	20	NR	dextra	laparoscopie, SE + CE(2)	NR
#13	Ryu □J. et al. (2014)	70	60 și 40	1 și 2	bilateral	chirurgia citoreductivă laparoscopică	Cistadenocarcinom seros
#14	Jokić R. et al. (2015)	16	50x40	2	dextra	laparoscopie, detorsie + CE + AE	Chist paratubar
#15	Gunal YD. et al. (2016)	12	50x50	2	sinistra	laparotomie, detorsie + CE	chist cu epiteliu de tip tubar
#16		13	55	NR	dextra	laparoscopie, detorsie + CE	tip mezonefral
#17	□ousari YM, Pollock AN. (2016)	13	NR	NR	dextra	NR	NR
#1□	Ottino J, Ricca R. (2016)	11	57x39	2	dextra	laparoscopie, SE + CE	chist paratubar
#19	Takeda A. et al. (2020)	30	40	NR	dextra	laparoscopie, detorsie + SE + CE	chist paratubar
#20	Ramadan M□. et al. (2020)	12	60	NR	dextra	laparotomie, SE + CE	NR
#21	□ian L. et al. (2021)	13	5□x55	3	dextra	laparoscopie, detorsie + CE	chistadenom papilar seros

*Numărul de rotații a tompei uterine după datele reviziei intraoperatorii, SE – salpingectomie, CE – chistectomie, AE – apendectomie, NR – ne prezentat

închisă a intestinului); (3) torsiune pe axa lungă cu dilatare distală a trompei sau a formațiunii paratubare [6, 29]. TITU cauzată de CPO mai frecvent se întâlnesc din partea dreaptă [7, 8, 10, 11, 15-18, 20-26], de cât din stânga [12-14, 21] și numai în două cazuri s-au constatat TITU bilaterale [14, 19]. Se consideră că predominarea TITU din partea dreaptă este cauzată deoarece din stânga acestui fenomen îi împiedică mezenterul colonului sigmoid [6]. În același timp în studiul efectuat de Webster KW. și coaut. (2017) din 19 cazuri de TITU în 68% acestea au fost fixte din partea stângă [9]. Diagnosticul preoperator corect de TITU este o proble-

mă destul de complicată și în majoritatea publicațiilor diagnosticul preoperator se tracta ca: torsiunea chistului ovarian [7, 10, 13, 15, 19-21, 25], salpingită [11], abces periapendicular [15], formațiune al apendicelui vermicular [8]. Trebuie de menționat faptul, că doar în cazuri unice a fost presupus diagnosticul de TITU [21, 22, 24, 26].

Simptomul principal de TITU au fost durerile acute brusc apărute în regiunea pelvisului (permanente sau cu o intensitate crescândă) [7, 8, 13, 15, 17, 21-24], durata cărora varia de la 4 ore până la 3 zile. Al doilea scenariu al TITU este durerea intermitentă cu perioade de

ameliorare a durerii [25]. Așa, Breitowicz B. și coaut. [14] au descris TITU la o fetiță de 14 ani cu dureri pelvine timp de 5 luni cu o frecvență și intensitate crescândă. Simptome adăugătoare al TITU au fost: grețuri, vomă [8, 13, 14, 17, 22, 25] și diaree [22].

Într-un șir de studii, în cazul TITU s-a observat o creștere a leucocitelor din sânge până la 12.200-18.600/ml [8, 11, 13, 16, 21, 24, 25]. În cazul TITU cauzat de cistadenocarcinom seros paraovarian, Ryu KJ. și coaut. [19] au fixat creșterea proteinei C-reactive (29.5 mg/L) și markerului oncologic CA 19-9 (1146 IU/ml).

După datele examenului ultrasonografic a organelor bazinului mic se vizualizau ca formațiuni chistice unicamerale cu pereții subțiri ce nu contactează cu ovarul ipsilateral normal. Dimensiunile medii maxime au alcătuit 60.6 ± 3.9 mm (de la 20 până la 97). Punctul cheie pentru diagnosticul TITU este vizualizarea unei trompe uterine mărite, răsucite și a semnelor de „cioc” [14, 20, 21]. Dopplerografia a înregistrat hiperemie periferică în jurul formațiunii chistice și fluxul sanguin normal în ovar pe partea TITU [21, 22], iar Jokić R. și coaut. (2015) au observat semnul Dopplerografic al unui semn de „vârtej” (whirlpool sign) [20]. În unele cazuri, a existat o lipsă de flux sanguin în zona anexelor uterine [17, 21]. Datele tomografiei computerizate au arătat date imagistice comparabile cu cele ale ultrasonografiei [18, 19]. Conform rezultatelor imagisticii prin rezonanță magnetică, au fost determinate o formațiune lichidiană, congestia pelvisului, o structură tubulară dilatăată și un semn de „cioc”. Simultan, ovarul ipsilateral a fost vizualizat fără semne de tulburare a fluxului sanguin [22, 24]. Intervențiile chirurgicale în cazul TITU se efectuau atât prin abordul laparotomic [7, 10-13, 21, 25], cât și prin utilizarea tehnologiilor laparoscopice [8, 14-21, 23, 24, 26]. În toate cazurile la revizia intraoperatorie au fost descrise TITU (de la 1 până la 4 rotații) fără implicarea ovarului ipsilateral [7, 8, 10-26].

În majoritatea cazurilor de TITU volumul intervențiilor a constat în efectuarea sapingectomiei [7, 8, 10, 11, 13, 14, 17-19, 23-25] și într-un număr mai mic de cazuri se efectuau operații organomenajante (detorsia trompei uterine) [12, 16, 20, 21, 26]. Salpingectomia se efectua în cazurile schimbărilor ischemice ireversibile în trompa uterină sau lipsa restabilirii circuitului sanguin în ea după detorsie (la etapele de reperfuzie) [17, 24, 25]. Timpul restabilirii fluxului sanguin în trompă după detorsie a fost menționat numai într-un caz și a fost de 15 minute [17]. O serie de autori notează pe bună dreptate că mărirea duratei TITU reduce șansele de salvare a trompei uterine [2-5].

Trebuie de menționat că în prezent s-a format o tendință spre efectuarea detorsiei trompelor uterine în cazul TITU la copii și adolescente, inclusiv și la femeile de vârstă fertilă indiferent de cauza torsionii [2-4]. După părerea lui Hagege R. și coaut. (2022) detorsia în cazul TITU poate fi considerată o alternativă la tubectomie cu toate acestea, este necesară o supraveghere de lungă

durată pentru determinarea permeabilității trompelor uterine în perioada postoperatorie tardivă după operațiile ovaromenajante [1].

Studiul morfolopatologic al trompelor uterine înlăturate după TITU a demonstrat edem, congestie și infarct hemoragic difuz [7, 13, 17]. În majoritatea cazurilor CPO sunt descrise ca formațiuni benigne (variantele mezoteliiale, paramezonefrale și mezonefrale) și numai într-un caz a fost stabilit chistadenom papilar seros [26] și chistadenocarcinom seros [19].

Într-o serie de publicații este indicat faptul că supravegherea după aceste paciente de la câteva luni până la 3 ani, recidive după detorsia trompelor uterine după TITU nu au fost observate [20, 21]. Din lotul de paciente cu TITU, nu au fost observate complicații în timpul sarcinii și s-au finisat cu nașterea copiilor sănătoși prin căile naturale de naștere sau cezariană la termenii de 37-39 săptămâni [7, 12, 13, 24].

În concluzie, trebuie de menționat faptul că, ca urmare a naturii extrem de rare ale acestei patologii, absenței unui tablou clinic specific și lipsa recomandărilor internaționale pentru diagnosticul și tratamentul TITU, tacticile din diverse clinici se bazează pe principiul case-by-case (de la caz la caz).

CONCLUZII

Torsiunea tubară izolată este o patologie extrem de rară cu prezentare clinică nespecifică și este de obicei diagnosticată intraoperator. Prezența chisturilor paraovariene și a hidrosalpinxului ar trebui considerate ca fiind principalele cauze potențiale ale torsionii tubare izolate. Detorsiunea trompelor uterine torsionate cu restabilirea adecvată a fluxului sanguin trebuie considerată metoda de elecție la copii, adolescenți și în grupul de pacienții de vârstă reproductivă.

BIBLIOGRAFIE

1. Hagege R, Sharvit M, Hamou B, Barzilay E, Pansky M, Barel O. Isolated Fallopian tube torsion: An underdiagnosed entity with debatable management. *J Minim Invasive Gynecol.* 2022;29(1):158-163.
2. Bertozzi M, Noviello C, Molinaro F, Ratta A, Lisi G, Cobellis G, Federici S, Chiesa PL, Martino A, Messina M. Isolated fallopian tube torsion in pediatric age: An Italian multicenter retrospective study. *J Pediatr Surg.* 2020;55(4):711-714.
3. Delacroix C, Hcini N, Vintejoux E, Kedous S, Carles G. Isolated tubal twist: A case series of a rare event occurring at different times in reproductive life. *Int J Surg Case Rep.* 2021;80:105688.
4. Elçi E, Sayan S, Elçi G, Koç G. Isolated fallopian tubal torsion: Reproductive age case series. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(7):2515-2520.
5. Balasubramaniam D, Duraisamy KY, Ezhilmani M, Ravi S. Isolated Fallopian tube torsion: A rare twist

- with a diagnostic challenge that may compromise fertility. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(2):162-167.
6. Revzin MV, Moshiri M, Katz DS, Pellerito JS, Manowski Gettle L, Menias CO. Imaging evaluation of Fallopian tubes and related disease: A primer for radiologists. *Radiographics.* 2020;40(5):1473-1501.
 7. Yalcin OT, Hassa H, Zeytinoglu S, Isiksoy S. Isolated torsion of fallopian tube during pregnancy; report of two cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997;74(2):179-82.
 8. Seshadri S, Morris A, Uchil D, Joloaso A. Bilateral paratubal cysts with co-existent fallopian tube torsion in an adolescent. *J Obstet Gynaecol.* 2009;29(6):564-5.
 9. Webster KW, Scott SM, Huguelet PS. Clinical predictors of isolated tubal torsion: A case series. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(5):578-581.
 10. Iffy L, Adolph J. Twisted parovarian cyst in the puerperium: report of a case. *Can J Surg.* 1967;10(3):345-7.
 11. Barkla PC, Hammill PH. Torsion of fallopian tube. *Lancet.* 1972;1(7753):745.
 12. Howard FM, Vill M. Laparoscopic adnexal surgery during pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994;2(1):91-3.
 13. Phupong V, Intharasakda P. Twisted fallopian tube in pregnancy: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2001;1(1):5.
 14. Breitowicz B, Wiebe BM, Rudnicki M. Torsion of bilateral paramesonephric cysts in young girls. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2005;84(2):199-200.
 15. Grover S. Torsion causing interruption of the ampullary portion of the fallopian tube. *Fertil Steril.* 2007;88(4):968.e13-4.
 16. Said MR, Bamigboye V. Twisted paraovarian cyst in a young girl. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(5):549-50.
 17. Rajaram S, Bhaskaran S, Mehta S. Isolated fallopian tube torsion in adolescents. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2013;2013:341507.
 18. Blitz MJ, Appelbaum H. Torsion of fallopian tube remnant associated with noncommunicating rudimentary horn in adolescent girl with unicornuate uterus. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2014;27(5):e97-9.
 19. Ryu KJ, Kim IS, Bae HS, Lee JK, Lee NW, Song JY. Paratubal cancer found at the time of laparoscopic surgery for adnexal torsion: a case report and literature review. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014;35(6):741-4.
 20. Jokić R, Lovrenski J, Lovrenski A, Trajković V. Isolated Fallopian tube torsion — A challenge for the timely diagnosis and treatment. *Srp Arh Celok Lek.* 2015;143(7-8):471-5.
 21. Gunal YD, Bahadır GB, Boybeyi O, Cıl AP, Aslan MK. A rare cause of acute abdominal pain in children: Isolated tubal torsion; a case series. *Turk J Emerg Med.* 2016;17(2):73-76.
 22. Kousari YM, Pollock AN. Isolated Fallopian tube torsion with paraovarian cyst. *Pediatr Emerg Care.* 2016;32(11):817-819.
 23. Ottino J, Ricca R. Paratubal cyst torsion with compromise of the Fallopian tube in an adolescent girl. *Am Surg.* 2016;82(9):777-8.
 24. Takeda A, Kitami K, Shibata M. Magnetic resonance imaging and gasless laparoendoscopic single-site surgery for the diagnosis and management of isolated tubal torsion with a paratubal cyst at 31 weeks of gestation: A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1450-1455.
 25. Ramadan MK, Demachkie K, Mohsen A, Sinno L, Kaza'al J. Isolated tubal torsion: A rare cause of acute pelvic/abdominal pain among adolescent females. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2020;9(4):241-244.
 26. Qian L, Wang X, Li D, Li S, Ding J. Isolated fallopian tube torsion with paraovarian cysts: a case report and literature review. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):345.
 27. Gudumac E., Mișina A., Harea P., Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Diagnosticul și tratamentul chirurgical a chisturilor paraovariene la copii și adolescente. *Arta Medica.* 2019. nr.2(71). p.17-22.
 28. Mișina A., Harea P., Madan D., Fuior-Bulhac L., Petrovici V. Cistadenom seros paraovarian boderline la adolescentă. *Moldovan Journal of Health Sciences.* 2018. nr.4(17). p.90-97.
 29. Sakuragi M, Kido A, Himoto Y, Onishi Y, Togashi K. MRI findings of isolated tubal torsions: case series of 12 patients: MRI findings suggesting isolated tubal torsions, correlating with surgical findings. *Clin Imaging.* 2017;41(1):28-32.

IU. CARAUȘ, TATIANA CARAUȘ

SPECIFICUL OBSTETRICII LA 40 ANI DE LA FONDAREA MATERNITĂȚII INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med, S. Gladun)

În amintirea titanilor
Prof., dr. hab. Dul Eugen Gladun
Prof., dr. hab. Dul Petru Stratulat
Conf, dr. med. Dul Mihai Moldovanu

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АКУШЕРСТВА СПУСТЯ 40 ЛЕТ ОТ ОСНОВАНИЯ РОДИЛЬНОГО ДОМА ИНСТИТУТА МАТЕРИ И РЕБЕНКА

С началом деятельности родильного дома больше практиковалась классическое акушерство с приемом большого количества родов при низкой хирургической активности. После создания 3-х уровневой системы родовспоможения с открытием перинатальных центров основные показатели акушерской службы, несомненно, улучшились. Но, на нынешнем этапе развития перинатологии в условиях серьезнейшего демографического кризиса жизненно необходимо пересмотреть принципы и тактику функционирования системы охраны здоровья матери и ребенка при обязательной поддержке со стороны государства и общества.

ABSTRACT

SPECIFICUL OBSTETRICII LA 40 ANI DE LA FONDAREA MATERNITĂȚII INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI

Odată cu începerea activității maternității, obstetrica clasică s-a practicat mai mult cu prin primirea unui număr cât mare de nașteri și cu o activitate chirurgicală redusă. După crearea unui sistem de îngrijire obstetricală în trei niveluri cu deschiderea centrelor perinatale, principalii indicatori ai serviciului obstetrical s-au îmbunătățit vădit. Însă, la ora actuală de dezvoltare a perinatologiei, în condițiile celei mai grave crize demografice, se impune necesitatea revederii principiilor și tacticii de funcționare a sistemului de sănătate maternă și neonatală cu sprijin obligatoriu din partea statului și a întregii societăți.

Este evident că, atât obstetrica practică, cât și cea teoretică au suferit schimbări importante începând cu anii 90 a secolului trecut, și până în prezent.

Medicina umană a apărut din necesitatea îngrijirii femeilor gravide și a nou-născuților. Astfel, avînd o importanță deosebită serviciul ocrotirii sănătății mamei și copilului, ce a fost înființat, iar apoi perfecționat mereu dealungul anilor în scopul diminuării unor complicații eventual posibile, atât la mame, cât și la copii. Deci, prioritatea acestui serviciu a devenit pentru toți una evidentă și incontestabilă.

Începutul activității maternității noastre denumită maternitatea republicană a Ministerului Sănătății (MS) a derulat în condițiile de existență pe atunci de indicatori majori precum: natalitatea, mortalitatea perinatală, decesul infantil, morbiditatea și mortalitatea maternă, cât și ratei înalte a avorturilor. Caracteristica obstetricii

anilor 80-90”, a fost considerat principiul după care medicii preponderent se urmau după procesele naturale și nu ca actualmente, când se străduie să le dirijeze/ menajeze. Personalul medical de atunci practica mai des obstetrica clasică, specialitate ce prevedea primirea unui număr, cât mai mare de nașteri, fiind însoțit de o activitate chirurgicală mult mai joasă. Mai frecvent se efectuau pe timpuri așa manipulații precum: „proba” de travaliu, conduita expectativă a nașterii, se aplica forcepsul obstetrical. Totodată, starea intrauterină a fătului intranatal avea o apreciere subiectivă deoarece așa metode obiective precum: ecografia și cardiotocografia, abea începiau să se dezvolte, reanimarea nou-născuților era practică nu numai de neonatologi, ci și de obstetricieni, sau alți specialiști (pediatři, anesteziologi-reanimatologi pentru adulți, ect.). O astfel de activitate a maternității republicane la acele timpuri, a avut în a obține

următorii indicatori naționali: o rată a mortalității mamei de 52,2 la o sută mii nou-născuți vii, a mortalității perinatale de 15,8 % și a mortalității infantile de 19%; iar la nivelul Institutului Mamei și Copilului (IMȘiC) — o rată a mortalității perinatale de 36%.

În condițiile actuale indicii demografici sau modificat esențial în timp. Tot mai des se vorbește despre un declin demografic la nivel mondial cu sporirea continua a mortalității generale și menținerea stabilă a sporului natural la valori negative. În Republica Moldova această criză s-a dovedit a fi una din cele mai severe din Europa, fenomenul migrației și rata scăzută a natalității având un caracter mai mult „*existențial*”. Natalitatea a scăzut atât de brusc, încât femeile de vîrstă reproductivă aduc pe lume nu mai mult de 1-2 copii. Astfel de circumstanțe în activitatea serviciului de ocrotire a sănătății mamei și copilului logic au impus necesitatea unei ideologii noi în aprecierea sănătății femeii — mamei care astăzi este privită ca purtătoarea genofondului țării. În acest sens reformatarea imperativă a slujbei perinatale la sfârșitul anilor 90 a ales ca directiva strategică calea regionalizării serviciului obstetrical în trei nivele de asistență, oferită mamei și nou-născutului în frunte cu Centrul Perinatal. Aceste măsuri prioritare în domeniul sănătății reproductive conform Obiectivelor de Dezvoltare ale Mileniului au fost ratificate și de către Republica Moldova. Fenomenul amenințător de depop-

ulare masivă a țării impune astăzi lucrătorii medicali să asigure o evoluție satisfăcătoare a fiecărei gravidități, cu apariția pe lume numai a unui copil sănătos [1, 2].

Particularitățile contemporane ale obstetricii au dus la dezvoltarea metodelor obiective de apreciere a stării complexului feto-placental, tratamentului maladiilor extragenitale în timpul sarcinii, perfecționarea terapiei intensive a gravidelor, parturientelor, lăuzelor și a nou-născuților, asigurarea durabilă cu tehnologii reproductivă moderne. Deci, astăzi asistăm la o apreciere a obstetricii contemporane ca obstetrică perinatală ce este cu mult mai tehnologizată și care evident nu ne va mai întoarce înapoi la clasică specialității noastre, decât numai că, va păstra tot ceia ce înseamnă continuitate între generațiile acestei discipline nobile. Sigur că, de rînd cu introducerea noilor tehnologii perinatale din ce în ce mai des finalizarea sarcinii are loc prin operația cezariană.

Ajungînd de la trei mii nașteri pe an în IMȘiC la sfârșitul sec.20 la 5000-6000 nașteri actual, cu o rată a operației cezariene la nivel de țară ce s-a dublat, iar în Centrul Perinatal de nivelul III IMȘiC (unde au loc aproape 17% din totalul nașterilor pe țară; 15,2% din cota nașterilor premature; 52% din toate nașterile cu termenul de gestație sub 28 sapt.; rata patologiei extragenitale mai mare de 50%; rata nașterilor fiziologice pînă la 20%), a crescut de 4,7 ori (1990-8%; 2020-21%) (fig.1).

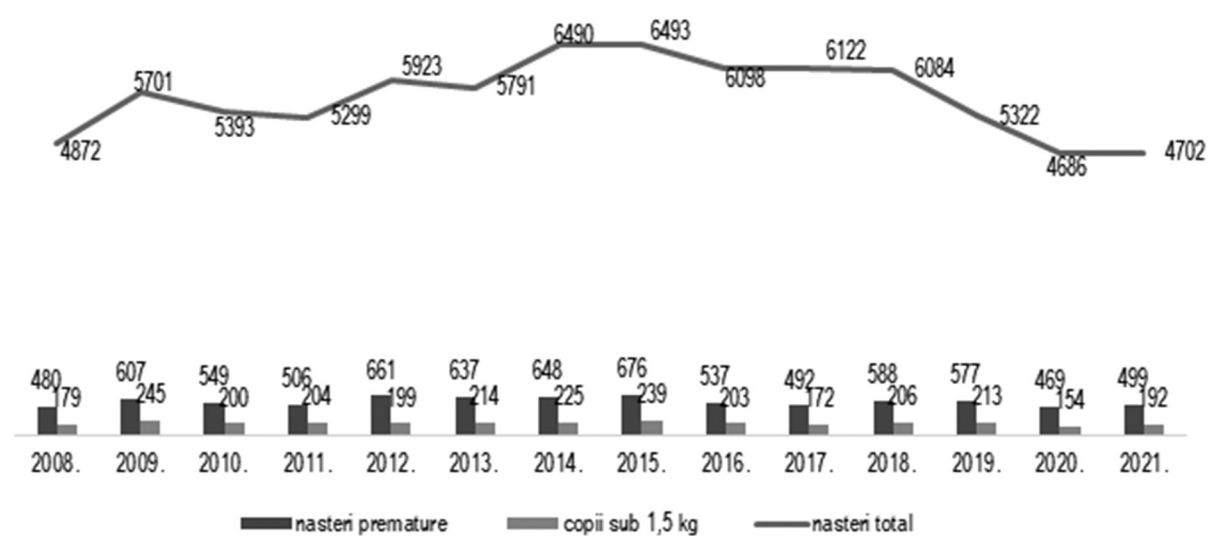


Fig. 1. Dinamica nașterilor totale, nașterilor premature și cu copii cu greutatea sub 1,5 kg (aa. 2008-2021)

În comparație, media operației cezariene în majoritatea centrelor perinatale din Federația Rusă este de 30-35\100 cazuri, pe când în centrele perinatale mari-40-50% și mai mult. Deși mortalitatea perinatală în intervenția dată este mare, dar în dinamică este cu o tendință de descreștere (de la 36% la 30,7%) — ce este un merit al rolului operației cezariene de comun cu o calitate sporită continua a serviciului neonatal de terapie intensiva și reanimare.

Totodată, suntem unanim solidari cu părerea comunității perinatale la nivel internațional precum că,

numărul cezarienelor nu poate fi mărit pînă la nesfârșit, ci trebuie redus prin indicații preoperatorii ferme, mai ales la femeile primipare. Paralel cu operația cezariană meritul diminuării mortalității și morbidității perinatale se atribuie și aplicării vacuum-extractorului în naștere, rata căreia s-a mărit în anii de referință de la 0,1% la 5%. În general, toată activitatea chirurgicală a CP IMȘiC este în ascensiune de la 62% la 70%, fiind însoțită pe parcursul anilor de continua descreștere a complicațiilor în naștere și perioada de lăuzie, cu predilecție a hemoragiilor obstetricale masive și compli-

cațiilor septico-purulente (sub 1,5% și 1% respectiv). La fel constatăm o dinamică pozitivă în evoluția indicatorilor mortalității perinatale în ansamblu, mai cu seamă a mortalității intranatale și decesul neonatal precoce (fig. 1). Rezultatele ameliorării ratei mortalității perinatale le observăm în cifrele obținute de colectivul CP Nivel III, ce sunt în corespundere cu standardele recomandate. Așa, raportul între copiii decedați la termen și cei prematuri este de 20% la 80% corespunzător, iar raportul dintre mort-născuți și decesele neonatale precoce este de 1:1. În același timp evoluța indicelui de

supraviețuire a nou-nascuților cu greutatea la naștere de sub 1000 gr. este cu o dinamică lentă (în jurul a 50%), iar a celor peste 1000 gr — stabil în creștere (peste 90%). O altă caracteristică rezultantă a activității chirurgicale în CP este tendința incontestabilă de popularizare a conduitei organomenajante în cazul unei patologii obstetricale precum ar fi: *decolarea prematură a placentei, invazia patologică a placentei, hemoragiile, miom uterin, peritonita obstetricală.*

Posibil, toți indicatorii menționați mai sus ar fi putut fi mult mai buni, dar există și un șir de probleme care

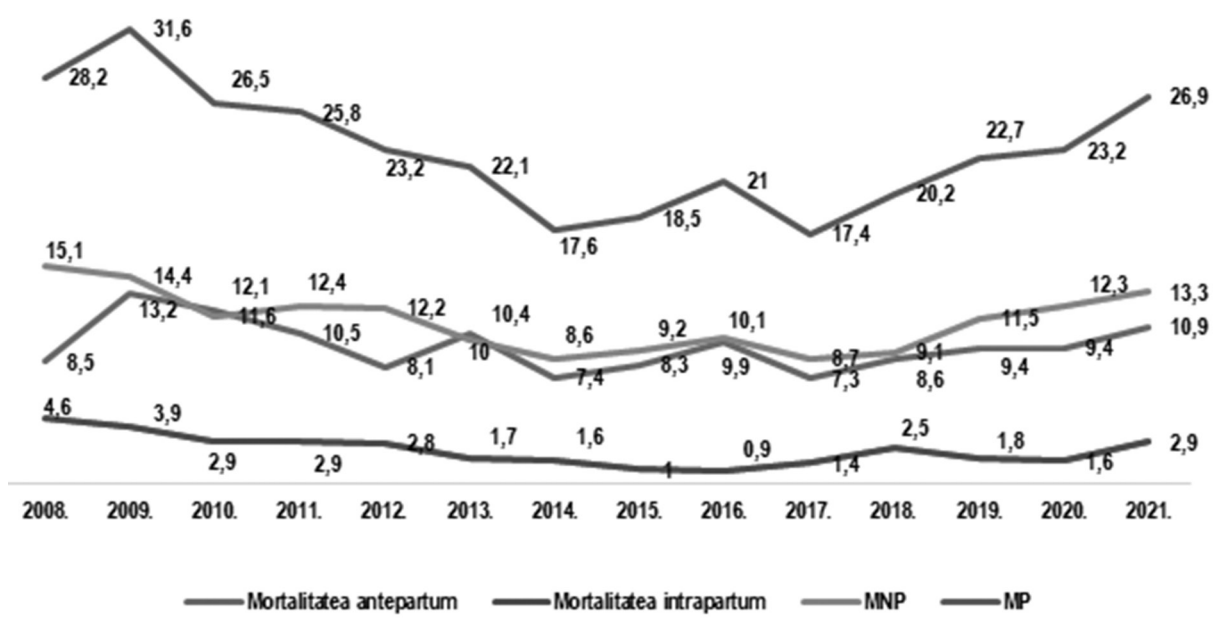


Fig. 2. Dinamica decesului perinatal și a componentelor acestuia (aa. 2008-2021)

după noi, continuă să mențină un parcurs ondulatoriu al evoluției principalelor indicatori perinatali. Chiar dacă situația în sistemul perinatal s-a îmbunătățit vădit, unii indicatori perinatali mai rămân de 2-3 ori superiori celor ca media pe UE.

Dacă reformatarea slujbei obstetricale în anii 90^o a prevăzut că la ameliorarea asistenței mamei și copilului a contribuit organizarea centrelor perinatale, atunci astăzi se impune necesitatea, că și acestea să fie reformate sau optimizate. Cauzile unei astfel de stări a lucrurilor este condiționat de: *deficitul de finanțare, neasigurarea și nevalorificarea conformă a capitalului uman, măsuri de ameliorare a serviciului perinatal propuse nesistemic, morbiditatea înaltă a gravidelor ce duce la prematuritate etc., insuficiența placentară cu retard de creștere a fătului, diminuarea calității asistenței medicale în sectorul primar unde se nasc majoritatea copiilor la termen, morbiditatea gravidelor cu maladii infecțioase mai înaltă decât la nivel populațional și cu o evoluție preponderent asimptomatică, tendința negativă în structura mortalității perinatale cu creșterea ratei deceselor antenatale la nivel de staționar și a copiilor decedați la termen; scăderea natalității nu din nedorința de a avea copii ci din cauza de a-și face la început studiile, imposibilitatea de a*

găsi un „partener pe potrivă”, pretenții financiare; concurența mare cu numeroasele spitale private; imigrarea personalului medical pregătit și calificat în condițiile social-economice precare, motivare materială insuficientă, creșterea a numărului de dosare civile și penale; nedorința tineretului de a îmbrățișa specialitatea perinatală ca una ce nu mai este prestigioasă. Această stare de probleme ce au loc în sistemul perinatal ne demonstrează că, la etapa de constituire a serviciului diminuarea pierderilor reproductive a fost realizată prin fortificarea serviciului neonatal de reanimare și terapie intensivă. Succesele și insuccesele etapei date dictează trecerea imperativă de la prioritatea tehnologiilor de reanimare-reabilitare la perinatologia de prevenire și ameliorarea calității serviciilor medicale în rețeaua staționarelor obstetricale [3,4,5].

Printre primele măsuri de optimizare a serviciului perinatal nu trebuie să lipsească diagnosticul stării intrauterine a fătului și declanșarea la timp a nașterii atunci, când apar primele semne de hipoxie fetală. O altă sarcină o vedem în accesibilitatea serviciilor medicale pentru femei și continuitatea asistenței perinatale mamei-fătului, apoi copilului cu coordonarea tuturor etapelor curativ-diagnostice într-un singur loc (CP) unde abordarea medi-

cală va fi numaidecât, una multidisciplinară; dotarea CP cu aparataj și echipament esențial nou, revederea de cost a cazului-tratat, standardele — cheie a UE în asistența perinatalogică să fie recunoscute de toate ministerele sănătății. Orice naștere în orice stat trebuie să fie dorită și sigură. Femeile nasc, dar acest fapt nu este unica lor menire. Ele mai contribuie și la prosperitatea statului, care trebuie să aibă grijă de dîsele pentru ca nașterea să fie percepută, nu ca o procedură medicală în urma operației cezariene ci ca o experiență psiho-emoțională fericită, atât pentru ea cât și familie, și nu în ultimul rând pentru viitorul copil. Nu mai puțin important este și rolul personalului medical în acordarea serviciilor perinatale, rol recunoscut și de OMS, care aduce un omagiu acestei profesii. Astfel, fiecare țară va avea posibilitate să demonstreze, cât de mult apreciază acești lucrători iar guvernele – cât de mult îi prețuiesc [6,7,8].

CONCLUZIE:

Obstetrica contemporană se deosebește esențial de cea practică anterior. Soarta țării va depinde în primul rând de soluționarea problemei demografice. Fiecare pas, lege, program de stat trebuie să fie prioritar în direcția dată. Numai investițiile în ocrotirea sănătății mamei și copilului vor sta la baza dezvoltării mondiale durabile cu creșterea de zeci de ori a economiei și bunăstării sociale. Iar revizuirea politicii asistenței perinatale la nivel național și susținerea ei de către guvern vor aduce indicatorii principali de asistență medicală mamei și copilului la valorile nivelului așteptat, atât de OMS, cât și societate.

BIBLIOGRAFIE:

1. Ghidul B Național de Perinatologie. Serviciul perinatal regionalizat: Niveluri și conținut. Ediția 1. Chișinău, 2001
2. Ghidul B Național de Perinatologie. Serviciul perinatal regionalizat: Niveluri și conținut. Ediția 2. Chișinău, 2006
3. Practical Experience of Establishing German Standard Level 1 Perinatal Center in Chongqing Health Care for Women and Children. 2020 Oct;40(5):829-834. doi: 10.1007/s11596-020-2273-2. Epub 2020 Oct 29
4. The effectiveness of regionalization of perinatal care services — a systematic review. Public health 128 (2014) 872 e885 <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.08.005>
5. American Academy of Pediatrics (2012). Levels of Neonatal Care. Pediatrics 130(3): 587–97.
6. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists (2017). Guidelines for Perinatal Care, 8th edition Riley LE and Stark AR. (eds.) Elk Grove Village, IL
7. American College of Obstetricians and Gynecologists and Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric Care Consensus: Levels of Maternal Care. August 2019. 134 (2): E41-E55
8. Standards for Levels of Neonatal Care in Switzerland. Revised 2019.

ANA MIȘINA , D. CASIAN , CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR , I. MIȘIN

VARICE VULVARE

¹Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului

²Catedra de chirurgie generală-semiologie nr.3

³Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

⁴IMSP Institutul de Medicină Urgentă, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

VARICE VULVARE

Varicele vulvare sunt definite drept dilatarea varicoasă a venelor de la nivelul labiei majore și minore și de regulă reprezintă patologie asociată sarcinii. Există un număr limitat de cazuri clinice raportate cu varice vulvare la paciente non gravide. Abordul terapeutic diferă în dependență de statutul pacientei: gravidă sau non gravidă. Ultrasonografie Doppler este metoda diagnostică de primă intenție. Actualmente, venografia cu contrast cu embolizarea ulterioară a venelor pelvine este metoda terapeutică de elecție însă nu este indicată pacientelor cu varice vulvare fără sindrom de congestie pelvină.

Cuvinte-cheie: varice vulvare, vene varicoase, vulvă

SUMMARY

VULVAR VARICOSITIES

Vulvar varicose veins are defined as varicose dilation of the veins of labia majora and labia minora and usually represents a pathology associated with pregnancy. There are a limited number of clinical cases of vulvar varicose veins in non-pregnant patients. The therapeutic approach differs in pregnant and non-pregnant patients. Doppler ultrasonography is a primary diagnostic method. Currently, contrast venography with subsequent embolization of pelvic veins is considered as a therapeutic method of choice, however not indicated in patients with vulvar varices without pelvic congestion syndrome.

Key words: vulvar varices, varicose veins, vulva

INTRODUCERE

Varicele vulvare (VV) sunt definite drept dilatarea varicoasă a venelor de la nivelul labiei majore și minore [1]. Varicele vulvare, conform datelor expuse în literatura de specialitate sunt, de regulă, patologie asociată sarcinii și nu sunt caracteristice pacientelor non-gravide. În cazul pacientelor non-gravide, acestea sunt asociate cu diverse maladii și malformații venoase, sau sunt parte componentă a sindromului de congestie pelviană (SCP) [2]. Primul raport despre varicele vulvare și managementul lor a fost prezentat în 1967 [3].

MATERIALE ȘI METODE

Pentru realizarea acestui articol au fost studiate sursele bibliografice din baza de date on-line PubMed și Google Scholar. Căutarea a fost efectuată după următoarele cuvinte cheie: "vulvar varices", "vulvar varicosities". A fost

colectată și procesată informația despre manifestările clinice caracteristice, metodele de diagnostic și opțiunile de tratament, datele colectate fiind analizate și comparate.

EPIDEMIOLOGIE

În sursele specializate referitor la VV nu sunt prezentate date certe despre incidența acestora, figurând date contradictorii referitor la numărul pacientelor afectate. Conform datelor publicate de Gavrilov SG și coaut. (2017) [1], incidența reală nu este cunoscută. Bell D. și coaut. (2007) [2] relatează o incidență care variază de la 10 la 20% dintre femeile gravide, la fel ca și Giannouli A. (2021) [3], pe când Furuta N. și coaut. (2013) menționează o incidență de doar 2% [4]. Se estimează că circa 4% dintre femeile suferă de VV [5, 6], fapt relatat încă în 1990 de către Hobbs JT [7].

În cca 8-10% dintre cazurile de VV induse de sarcină acestea se rezolvă până la 6 săptămâni postpartum [8].

Riscul de dezvoltare a VV în timpul gravidității crește începând cu a 12 săptămână de gestație, în special începând cu a doua sarcină și crește o dată cu paritatea [1, 4, 8]. La paciențele care suferă de SCP riscul de a dezvolta VV crește la 40%, acestea fiind de regulă, femei multipare de vârstă premenopauzală [9]. În pofida acestor date, în literatura de profil sunt publicate articole care relevă diagnosticarea VV la femei nulipare și adolescente [9]. Giannouli A. și col. (2021) au publicat cazul clinic al unei paciente de 16 ani diagnosticată cu VV, pe fon de obezitate morbidă și ovare polichistice [9].

ANATOMIE

Sistemul venos pelvian feminin este constituit din 2 plexuri venoase separate, care drenează sângele de la regiunea parietală și viscerală și trei sisteme colectoare: vena iliaca internă, ovariană și hemoroidală [10]. Regiunea pelviană conține numeroase anastomoze dintre sistemul venos pelvian și cel al extremităților, fapt favorizant pentru dezvoltarea concomitentă a VV și a varicelor membrelor inferioare (Fig. 1, 2). Drenajul venos anterior este asigurat de către venele pudendale ex-

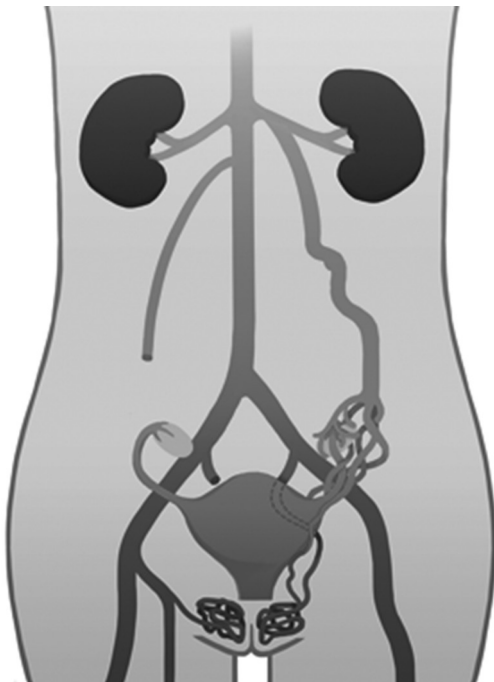


Fig.1. Reprezentarea schematică a refluxului venos la paciente cu VV

compresia extrinsecă a venelor magistrale sau malformațiile venoase, cum ar fi sindromul Klippel-Trenaunay-Weber sau Parkes-Weber [2, 8]. Conform datelor din literatura de specialitate, VV sunt consecință a disfuncțiilor vulvare, în primul rând, iar etiologia de facto rămâne a fi incertă, din considerația complexității circulației venoase la nivel pelvian [3, 4]. VV pot fi parte componentă a SCP, care actualmente este definit drept durere cronică pelviană la femei, cauzată de dereglarea

terne superficiale și profunde spre vena safena magna. Posterior, venele pudendale interne și venele obturatorii drenează sângele spre venele iliace [8]. Dixon JA. (1970) a determinat, cu ajutorul venografiilor postpartum la paciente cu VV, 4 tributare principale ale VV: (1) venele pudendale interne, (2) venele obturatorii, (3) venele pudendale externe superficiale și profunde, (4) venele ligamentului rotund [11]. Este important de menționat că vena ovariană stângă se drenează în vena renală stângă, pe când vena ovariană dreaptă se varsă direct în vena cavă inferioară. Această particularitate anatomică predispune partea stângă spre dezvoltarea refluxului venos în cazul compresiei venei renale între artera mezenterică superioară și aorta (sindromul Nutcracker anterior) sau între aorta și coloana vertebrală (sindromul Nutcracker posterior).

PATOGENIE ȘI ETIOLOGIE

Etiologia VV este plurifactorială, și există câțiva factori determinanți importanți care în complex duc la formarea acestora: multiparitatea, insuficiența venoasă, graviditatea, incompetența sau absența valvelor venoase,



Fig.2. Varicele vulvare (caz propriu)

circulației venoase la nivelul pelvisului [12]. Ca și în cazul VV, sindrom de congestie pelviană este în special caracteristic femeilor multipare [2]. Etiologia refluxului venos primar nu este pe deplin elucidată, dar în literatura de profil se presupune că în cca 50% cazuri acesta implică un aspect genetic [13]. La paciențele non gravide, VV de regulă se dezvoltă în cadrul SCP și sunt frecvent asociate cu varicele membrelor inferioare. În acestea cazuri incompetența vene-

lor pelviene foarte rar reprezintă o singură sursă a refluxului venos în mai mult de jumătate din observații fiind diagnosticată și incompetența joncțiunii safeno-femorale [14, 15].

La paciențele gravide sunt câteva mecanisme patofiziologice care pot servi ca substrat pentru dezvoltarea VV. Creșterea compresiei mecanice asupra venei cava inferioară și sistemul venos pelvian de către uterul gravid dar și creșterea volumului sângelui circulant, din acest considerent este un mecanism care explică creșterea riscului de dezvoltare a VV anume după 12 săptămâni de gestație [15]. Nivelul elevat de progesteron și estrogen duc la distensia și creșterea fragilității venoase, cât și la insuficiența valvulară și respectiv la apariția varicelor [15].

Există și un grup de factori de risc independenți de statutul gravid sau non gravid al pacientei: vârsta, ortostatismul prelungit, indexul masei corporale sporit și desigur factorul genetic. Un posibil mecanism patogenetic descris în literatura de specialitate este prezența țesutului adipos în exces. O posibilă explicație este că țesutul adipos excesiv de la nivelul cavității abdominale împiedică întoarcerea venoasă și generează apariția refluxului în tributarele pelviene și vena safena. Adicional, excesul țesutului adipos implică disfuncția sistemului renină-angiotensină, respectiv este afectat tonusul vascular [3, 16].

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic este unul variabil: de la asimptomatic până la manifestări clinice deranjante [8]. La paciențele non-gravide, acuzele rareori sunt legate strict de acest aspect, pentru că VV izolate sunt foarte rar întâlnite la acest grup de pacienți. Paciențele vin cu acuze mult mai complexe decât formațiunea la nivelul vulvei [1]. Gavriloș SG și coaut. (2017) au publicat un studiu în cadrul căruia a fost efectuată analiza comparativă a două grupuri de paciențe: gravide și non gravide. În grupul paciențelor non gravide, acestea acuzau durere în regiunea vulvară și perineală, senzație de greutate și edem al membrelor inferioare. Conform acestui studiu, acuzele și semnele clinice la paciențele însărcinate au fost mai exprimate, cea mai comună plângere fiind pruritul și macerația pielii adiacente dilatării varicoase genitale [1]. Fegan G. [18] afirmă că VV pe lângă durere, prurit și senzație de greutate, mai produc și un sentiment de anxietate la gravide. Examenul clinic relevă un conglomerat de vene tortuoase, moale, cu aspect de "strugure" [8]. Este necesară examinarea pacientei atât în decubit dorsal cât și în ortostatism. În sarcină vulva de regulă este afectată bilateral și varicele se pot extinde spre regiunea vaginală [19].

Diagnosticul diferențial este necesar de a fi efectuat cu patologii asociate acestei regiuni, cum ar fi: hernii, hemangiom, chistul glandelor Bartholin, hematoame, tumori ale țesuturilor moi [8, 20, 21]. Complicații ale

VV, cum ar fi hemoragia sau tromboza sunt extrem de rare [8, 22].

DIAGNOSTIC

Clinic, diagnosticarea VV nu este complicată, deoarece aspectul acestora, modul de debut și acuzele asociate oferă suficientă informație pentru a sugera diagnosticul. Examenul clinic trebuie în mod obligatoriu să cuprindă palparea bimanuală a organelor genitale, pentru aprecierea durerii în timpul manipulării, dar și prezența semnelor de dilatare varicoasă a venelor pelviene [12]. Este necesar de a efectua și investigații instrumentale, care confirmă diagnosticul și ar exclude posibilitatea prezenței a careva complicații. În primă intenție la paciențele de vârstă reproductivă, care se prezintă cu astfel de acuze, este necesar de a efectua un test de sarcină pentru a infirma sau confirma. În pofida faptului că nu există un consens care ar reglementa care investigație imagistică este mai utilă, examinarea ultrasonografică (USG) în regimul Doppler venos rămâne a fi de primă intenție în cazul varicelor pentru diagnostic diferențial și aprecierea tacticii ulterioare de investigație și tratament [8, 23]. Ultrasonografia permite vizualizarea venelor ovariene dilatate (> 6 mm) și fluxul venos retrograd [24]. Pentru provocarea sau augmentarea refluxului venos poate fi aplicată manevra Valsalva sau plasarea pacientei în poziția anti-Trendelenburg [12, 20, 25, 26]. Investigația trebuie efectuată cu utilizarea unui transductor liniar de rezoluție înaltă, care se aplică direct în regiunea doloară și edemată, iar Doppler trebuie efectuat în ambele poziții ale pacientei cu și fără realizarea manevrei Valsalva. Inspirul forțat la fel poate fi util în vizualizarea fluxului venos [19, 20, 27]. Conform lui Van Cleef JF (2011), ultrasonografia Doppler este în special necesară în sarcină, în câteva situații clinice: (1) apariția precoce (primele două luni de sarcină) a VV – pentru a exclude prezența malformațiilor vasculare; (2) VV unilaterale (posibile malformații, obstrucție de venă iliacă stângă); (3) suspiciuni la tromboza VV (pentru excluderea trombozei profunde concomitente) [27].

Dintre investigațiile invazive sunt utilizate laparoscopia, flebografia, varicografia vulvară și venografia gonadală retrogradă [5, 10, 19]. Acestea sunt utilizate în special preoperator pentru delimitarea fixă a varicelor, în special varicografia care constă în injectarea directă a substanței de contrast în varice [3, 8]. Conform Forumului Venos American și ghidurilor Societății de Chirurgie Vasculară, paciențele suspecte pentru SCP trebuie să fie supuse venografiei cu contrast [28]. Gavriloș SG și coaut. (2020) au demonstrat că venografia nu este obligatorie la paciențele care nu au simptome de SCP și dilatarea varicoasă a venelor membrelor inferioare [29]. Din considerentul diagnosticării preponderent în sarcină, investigațiile imagistice sunt limitate, din aspectul riscurilor efectuării tomografiei computerizate sau venografiei. Acestea sunt utile în cazul VV la paciențe non gravide, când sunt aplicate pentru determinarea etiologiei VV și

dacă sunt sau nu un component ale SCP. La fel, tomografia computerizată permite excluderea prezenței tumorilor la nivel pelvian sau al malformațiilor vasculare [8]. Acest aspect a fost pe deplin relevant în articolul publicat de către Khan TA și coaut. (2019), în care a fost prezentat cazul clinic al unei adolescente cu VV și semne de congestie pelviană, care în urma investigațiilor a fost diagnosticată cu sindromul May-Thurner [30]. Diagnosticul diferențial este foarte important, deoarece din necesitatea de excludere a unei formațiuni tumorale la acest nivel, există posibilitatea la etapa de diagnostic, de a recurge la biopsierea acesteia, fapt ce ar duce la hemoragie serioasă [31].

Diagnosticarea imagistică minuțioasă, în special la pacientele non gravide, este importantă din considerentul determinării tipului VV – izolate sau combinate cu alte tipuri de varice, sau componente ale SCP, pentru stabilirea atitudinii terapeutice adecvate, [5, 8, 32].

TRATAMENT

Nu există actualmente un protocol standard în abordarea VV, decizia terapeutică fiind luată în corelație cu simptomatizarea prezentată de pacientă și etiologia acestora [1, 5, 8]. Există deosebire între abordarea pacientelor gravide și non-gravide. VV induse de sarcină vor dispărea după rezolvarea sarcinii în timp scurt, iar pe parcursul sarcinii este util tratamentul conservativ: bandaj elastic a membrelor, bandaje suportive, elevarea membrelor superioare și rar scleroterapie [1, 8, 17, 32]. La pacientele non gravide există mai multe opțiuni terapeutice: tratamentul conservativ medicamentos și compresiv, scleroterapie ecoghidată, embolizare venelor pelviene cu reflux și intervenții chirurgicale.

Istoric, managementul VV și sindromului de congestie pelviană era histerectomie și ligaturarea venelor ovariene. Această măsură radicală a fost treptat înlocuită cu ligaturarea laparoscopică a venelor ovariene. Actualmente, embolizarea trans-cateter a venelor ovariene și iliace interne este una dintre cele mai pe larg folosite proceduri, demonstrând gradul redus de invazivitate, incidența relativ mică a complicațiilor și rata acceptabilă de recurență postoperatorie [5, 32-35].

În cazul VV simptomatice, asociate cu durere persistentă și disconfort după ortostatism prelungit se recomandă tactică activă de tratament [32]. Zelicovski A. și coaut. încă în 1981 au raportat utilitatea scleroterapiei cu Variglobin (polyiodinated iodine) 2% și efectele cosmetice satisfăcătoare, dar și ameliorarea semnificativă a durerii [36]. O altă posibilitate de scleroterapie este injectarea directă în VV a substanței de 1% de sodium tetradecyl sulphate cu imediată aplicare a bandajului compresiv-suportiv, pentru două săptămâni [37]. Eligibilitatea pentru scleroterapie este dependentă de câteva criterii: (1) absența conexiunii dintre vena varicoasă de la nivelul vulvei și o tributară a venei iliace interne; (2) diametrul venos care nu depășește 6 mm (conform datelor ultrasonografiei Doppler) [1]. Conform datelor publicate de către Gavrilov S. este necesar de

injectat 1.5 – 2 ml de agent sclerozant, urmată de compresia manuală pentru 5-7 minute cu explicarea necității bandajului compresiv pentru 7-10 zile. În seria de cazuri raportată de autor, trei pacienți din 11 au avut nevoie de injectare repetată, iar la follow-up de peste 1 an, doar 2 paciente au prezentat recurență, din motivul sarcinii precoce după realizarea scleroterapiei [1]. Agentul sclerozant optimal ca și concentrație și formă (lichid sau spumă) încă urmează a fi definit [8].

Tratamentul chirurgical local, cu ligaturarea venelor la nivelul vulvei nu oferă un rezultat satisfăcător din perspectiva estetică și deși poate aduce la reducerea simptomatice [38]. Pregătirea preoperatorie presupune și utilizarea medicației venotonice (MPFF – *micronized purified flavonoid fraction*) [1]. Posibilitățile chirurgicale sunt direct condiționate de conexiunile venoase și tributarele implicate în generarea și propagarea refluxului patologic. Astfel sunt raportate tactică și volum diverse: rezecție extraperitoneală de venă ovariană, ligaturarea bilaterală a venelor ovariene și embolizarea [1]. Venografia descendentă cu cateterizarea selectivă oferă posibilitatea pentru embolizarea venelor pelvine cu ulterioara regresie a VV. Paciente pot fi supuse scleroterapiei ulterioare pentru VV reziduale, luând în considerație eliminarea cauzei primare [8, 39]. Sunt disponibile variate materiale de embolizare, fie lichide (substanțe sclerozante, adeziv sintetic), fie solide. Spiralele („coil”-urile) sunt folosite pentru ocluzia venelor ovariene, dar este necesară utilizarea unui număr mai mare de spirale, cu extinderea și spre tributare, pentru a evita recanalizarea Tehnica ”sandwich”, adică combinarea embolizării cu utilizarea substanțelor sclerozante, reduce numărul de spirale de embolizare și scade rata recurenței refluxului și este pe larg utilizată în tratamentul SCP [40].

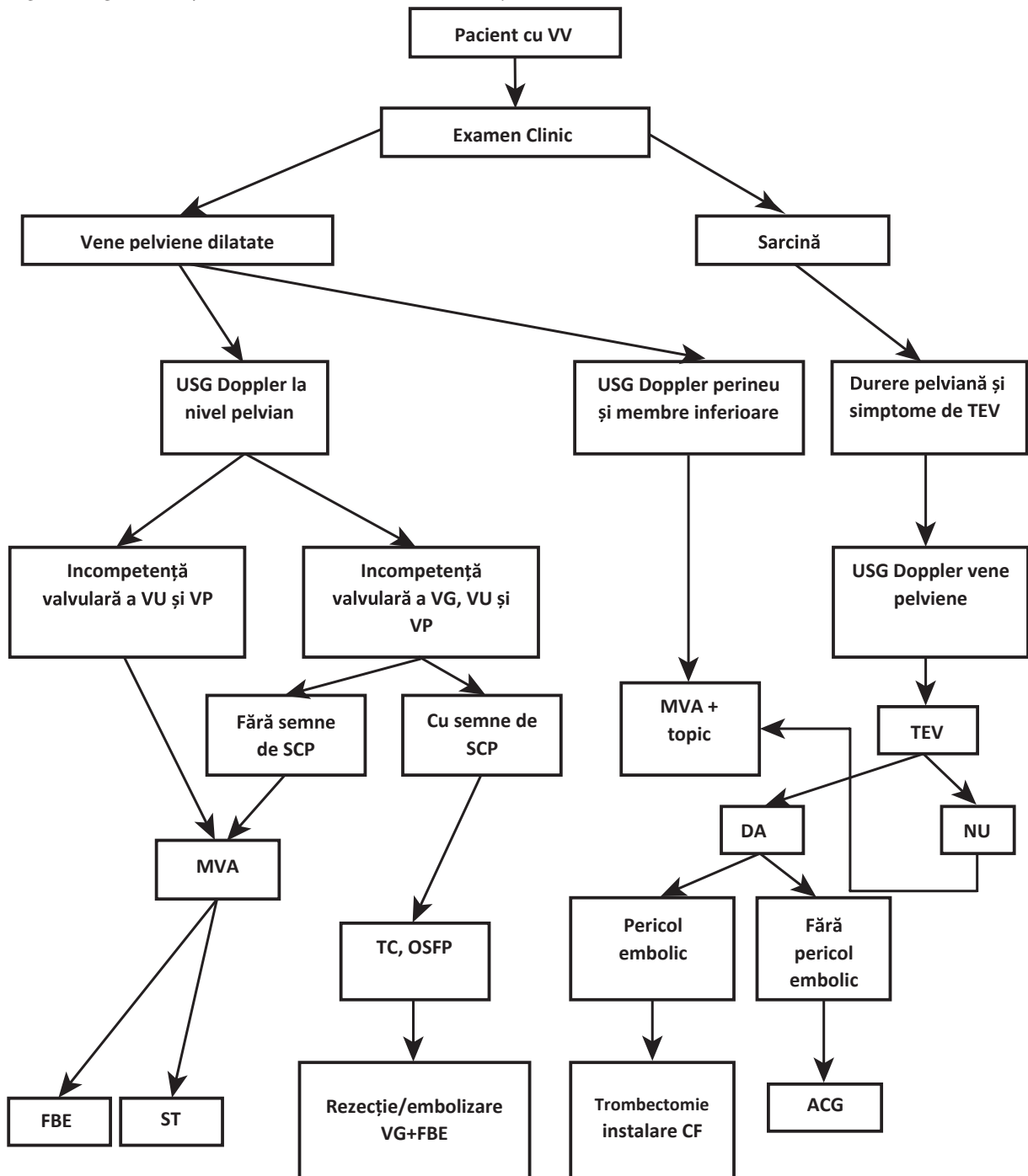
Tratamentul prin embolizare poate fi combinat cu sten-tare endovasculară a venelor magistrale în cazul pacientelor cu VV cauzate de sindroame de compresie: May-Thurner sau Nutcracker [41].

În cazul pacientelor gravide, tratamentul conservativ este de primă intenție, utilizarea venotonice fiind permisă în sarcină, luând în considerație prevalența VV după trimestrul II. Tratamentul chirurgical în cazul gravidelor este indicat numai în caz de complicații [1, 8]. Gavrilov SV a propus un algoritm bine definit în abordarea pacientelor cu VV (Fig. 3) [1].

COMPLICAȚII

Tratamentul chirurgical presupune și riscul apariției complicațiilor postoperatorii, indiferent de metoda de tratament ales. Un caz relevant de complicație a exciziei locale a varicelor vulvare după efectuarea embolizării este prezentat de către Theodorou G. și coaut. (2020). Pacienta a fost reinternată în aceeași zi pentru un hemothorax tensionat, de volum mare care a necesitat intervenție chirurgicală imediată [42].

Fig. 3. Diagnosticul și tratamentul VV în diverse situații clinice



VV-varice vulvare; USG-ultrasonografie; TEV-trombembolie venoasă; VU-vene uterine; VP-vene parametriale; VG-vene gonadale; SCP-sindrom de congestie venoasă; MVA-medicamente veno active; TC-tomografie computerizată; OSFP-ovariografie selective cu flebografie pelviană; FBE-flebectomie; ST-scleroterapie; CF-cavofiltru; ACG-anticoagulante.

Un pericol al VV în sarcină este riscul de hemoragie pe care îl prezintă. În literatura de specialitate sunt prezentate cazuri de hemoragie intra și postpartum cauzate de traumatizarea varicelor sau tromboza în perioada II a sarcinii, cu formarea hematoamelor masive și extinderea spre țesuturile adiacente și care reprezintă o provocare pentru medicii obstetricieni [43]. Yaliwal R G și coaut. (2021) publică cazul clinic al unei paciente la care din considerentul unei hemoragii antenatale a fost suspectată o hemoragie cau-

zată de placenta praevia. Diagnosticul a fost stabilit după examenul minuțios, și s-a dovedit a fi hemoragie dintr-o venă varicoasă situată în regiunea suburetrală, care a fost rezolvată prin aplicarea unei singure suturi [44].

Deși, actualmente VV nu prezintă o indicație absolută pentru naștere prin cezariană, nașterea naturală la pacientele cu varice masive rezervă riscuri. Kikuchi N. și coaut. (2016) afirmă, în exemplul cazului publicat, că hemoragia din VV poate fi fatală postpartum. Pacienta

primipară, care a fost diagnosticată cu VV la 28 săptămâni de gestație. Nașterea a avut loc în termen, iar imediat postpartum a dezvoltat hemoragie masivă, incontrolabilă (cca 3700 ml pierderi sangvine), care a putut fi gestionată doar prin packing vaginal. Rezolvarea definitivă a fost posibilă doar la a 48 zi postpartum [45]. În pofida tuturor riscurilor expuse, actualmente nu este un consens referitor la managementul nașterii în prezența VV, iar acestea nu sunt o contraindicație pentru nașterea naturală, fiind relatate cazuri de naștere naturală fără complicații la pacientele cu varice masive [46, 47, 48].

Hemoragiile vaginale cauzate de VV nu sunt exclusiv relaționate cu sarcina, fiind posibilă o astfel de manifestare la paciente non gravide, și cele în perioada postmenopauzală [49]. Un alt grup de paciente cu VV care sunt supuse riscului major de hemoragie sunt pacientele cu hipertensiune portală și afecțiuni hepatice severe [50].

CONCLUZII

Varicele vulvare sunt o maladie rar întâlnită la pacientele non gravide, fiind cel mai des o manifestare a sindromului de congestie pelviană. Tabloul clinic este unul variat, de la asimptomatic până la simptome pronunțate. Diagnosticul este unul destul de simplu, fiindcă examinarea clinică oferă suficiente date pentru stabilirea diagnosticului primar de varice vulvare. Investigarea imagistică este absolut indispensabilă pentru determinarea etiologiei, complexității maladii, tipurilor de varice vulvare dar și mai relevantă pentru stabilirea tacticii ulterioare de tratament, care variază individual, în dependență de simptomatologie și conexiunile venoase implicate. Pacientele gravide sunt supuse tratamentului conservativ, iar managementul activ este aplicat doar în cazul apariției complicațiilor.

BIBLIOGRAFIE

- Gavrilov SG. Vulvar varicosities: diagnosis, treatment, and prevention. *Int J Womens Health*. 2017;9:463-475.
- Bell D, Kane PB, Liang S, Conway C, Tornos C. Vulvar varices: an uncommon entity in surgical pathology. *Int J Gynecol Pathol*. 2007;26(1):99-101.
- Giannouli A, Tsinopoulou VR, Tsitsika A, Deligeorgiou E, Bacopoulou F. Vulvar varicosities in an adolescent girl with morbid obesity: A case report. *Children (Basel)*. 2021;8(3):202.
- Furuta N, Kondoh E, Yamada S, Kawasaki K, Ueda A, Mogami H, Konishi I. Vaginal delivery in the presence of huge vulvar varicosities: a case report with MRI evaluation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013;167(2):127-31.
- Al Wahbi AM. Isolated large vulvar varicose veins in a non-pregnant woman. *SAGE Open Med Case Rep*. 2016;4:2050313X16672103.
- Aslam MI, Flexer SM, Figueiredo R, Ashour HY, Bhattacharya V. Successful embolization of vulvar varices arising from the external pudendal vein. *J Surg Case Rep*. 2014;2014(2):rjt12.
- Hobbs JT. The pelvic congestion syndrome. *Br J Hosp Med*. 1990;43(3):200-6
- Kim AS, Greyling LA, Davis LS. Vulvar varicosities: A review. *Dermatol Surg*. 2017;43(3):351-356.
- Nasser F, Cavalcante RN, Affonso BB, Messina ML, Carnevale FC, de Gregorio MA. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;125(1):65-8.
- Verma SB. Varicosities of vulva (vulvar varices): a seldom seen entity in dermatologic practice. *Int J Dermatol*. 2012;51(1):123-4.
- Dixon JA, Mitchell WA. Venographic and surgical observations in vulvar varicose veins. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;131(3):458-64.
- Bendek B, Afuape N, Banks E, Desai NA. Comprehensive review of pelvic congestion syndrome: causes, symptoms, treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2020;32(4):237-242.
- Lima MF, Lima IA, Heinrich-Oliveira V. Endovascular treatment of pelvic venous congestion syndrome in a patient with duplication of the inferior vena cava and unusual pelvic venous anatomy: literature review. *J Vasc Bras*. 2019;19:e20190017.
- Jung SC, Lee W, Chung JW, Jae HJ, Park EA, Jin KN, Shin CI, Park JH. Unusual causes of varicose veins in the lower extremities: CT venographic and Doppler US findings. *Radiographics*. 2009;29(2):525-36.
- Hobbs JT. Varicose veins arising from the pelvis due to ovarian vein incompetence. *Int J Clin Pract*. 2005;59(10):1195-203.
- Nanavati R, Jasinski P, Adrahtas D, Gasparis A, Labropoulos N. Correlation between pelvic congestion syndrome and body mass index. *J Vasc Surg*. 2018;67(2):536-541.
- Dodd H, Wright HP. Vulvar varicose veins in pregnancy. *Br Med J*. 1959;1(5125):831-2.
- Fegan G: *Varicose Veins: Compression Sclerotherapy*. Chap 7. Published 1967
- Jindal S, Dedhia A, Tambe S, Jerajani H. Vulvovaginal varicosities: An uncommon sight in a dermatology clinic. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):210.
- Dmitrieva J, Dillon E. Vulvar varicosities presenting as bilateral vulvar masses in pregnancy. *Journal of Diagnostic Medical Sonography (JDMS)* 2006;22(6):387-90.
- Cohen-Sacher B, Berger MB, Fenner DE, Burney RE, Haefner HK. Vulvar varicosities mimicking a hernia: case report. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(4):464-7.
- Veltman LL, Ostergard DR. Thrombosis of vulvar varicosities during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1972;39(1):55-6.

23. Corrêa MP, Bianchini L, Saleh JN, Noel RS, Bajerški JC. Pelvic congestion syndrome and embolization of pelvic varicose veins. *J Vasc Bras.* 2019;18:e20190061.
24. Kies DD, Kim HS. Pelvic congestion syndrome: a review of current diagnostic and minimally invasive treatment modalities. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 1:52-7.
25. Bookwalter CA, VanBuren WM, Neisen MJ, Bjarnason H. Imaging appearance and nonsurgical management of pelvic venous congestion syndrome. *Radiographics.* 2019;39(2):596-608.
26. Arnoldussen CW, de Wolf MA, Wittens CH. Diagnostic imaging of pelvic congestive syndrome. *Phlebology.* 2015;30(1 Suppl):67-72.
27. Van Cleef JF. Treatment of vulvar and perineal varicose veins. *Phlebology.* 2011;18(1):38-43.
28. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, Lohr JM, McLafferty RB, Meissner MH, Murad MH, Padberg FT, Pappas PJ, Passman MA, Raffetto JD, Vasquez MA, Wakefield TW; Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg.* 2011;53(5 Suppl):2S-48S.
29. Gavrilov SG, Vasilyev AV, Moskalenko YP, Mishakina NY. Diagnostic value of pelvic venography in female patients with pelvic varicose veins and vulvar varicosities. *Int Angiol.* 2020;39(6):452-460
30. Khan TA, Rudolph KP, Huber TS, Fatima J. May-Thurner syndrome presenting as pelvic congestion syndrome and vulvar varicosities in a nonpregnant adolescent. *J Vasc Surg Cases Innov Tech.* 2019;5(3):252-254.
31. Laghzaoui O. Pseudo tumour appearance of vulvar varicose veins. *BMJ Case Rep.* 2016;2016:bcr2016214819.
32. Leung SW, Leung PL, Yuen PM, Rogers MS. Isolated vulval varicosity in the non-pregnant state: a case report with review of the treatment options. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2005;45(3):254-6.
33. Rundqvist E, Sandholm LE, Larsson G. Treatment of pelvic varicosities causing lower abdominal pain with extraperitoneal resection of the left ovarian vein. *Ann Chir Gynaecol.* 1984;73(6):339-41.
34. Venbrux AC, Chang AH, Kim HS, Montague BJ, Hebert JB, Arepally A, Rowe PC, Barron DF, Lambert D, Robinson JC. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13(2 Pt 1):171-8.
35. Kim HS, Malhotra AD, Rowe PC, Lee JM, Venbrux AC. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results. *J Vasc Interv Radiol.* 2006;17(2 Pt 1):289-97.
36. Zelikovski A, Sternberg A, Haddad M, Urca I. Varicosities of uncommon sites: therapeutic aspects. *Int Surg.* 1981;66(1):73-7.
37. Ninia JG, Goldberg TL. Treatment of vulvar varicosities by injection-compression sclerotherapy and a pelvic supporter. *Obstet Gynecol.* 1996;87(5 Pt 1):786-8.
38. Fliegner JR. Vulval varicosities and labial reduction. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1997;37(1):129-30.
39. Ashour MA, Soliman HE, Khougeer GA. Role of descending venography and endovenous embolization in treatment of females with lower extremity varicose veins, vulvar and posterior thigh varices. *Saudi Med J.* 2007;28(2):206-12.
40. Greiner M, Dadon M, Lemasle P, Cluzel P. How does the patho-physiology influence the treatment of pelvic congestion syndrome and is the result long-lasting?. *Phlebology.* 2012;27 Suppl 1:58-64.
41. Delara R, Knuttinen MG, Wasson M. Vulvar varicosities from May-Thurner syndrome. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(4):798-799.
42. Theodorou G, Khomsi F, Bouzerda-Brahmi K, Bouquet de Jolinière J, Feki A. Surgical management of a large postoperative vulvar haematoma following vulvar phlebectomy and ovarian vein embolization for vulvar varicose veins: A case report. *Case Rep Womens Health.* 2020;27:e00225.
43. Kim H J, Lee G H. A case of vaginal varix during pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol.* 2012;55(1):29-32.
44. Yaliwal R G, Kori S S, Mudanur SR, Manne S. Spontaneous rupture of vaginal varicose veins mimicking placenta praevia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2021;10(5):2122-2124.
45. Kikuchi N, Ohira S, Asaka R, Takatsu A, Kobara H, Ando H, Shiozawa T. A case of vaginal varices that caused massive bleeding after vaginal delivery. *The Shinshu Medical Journal.* 2016;64(1):35-39.
46. Kim H J, Lee G H. A case of vaginal varix during pregnancy. *Korean J Obstet Gynecol.* 2012;55(1):29-32.
47. Papoutsis D, Haefner HK. A case of extensive varicosities of the vulva in a term pregnancy. *Hippokratia.* 2015;19(4):376.
48. Pratilas GC, Dinas K. Severe vulvovaginal varicosities in pregnancy. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2123.
49. Sun J, Guo Y, Ma L, Qian Z, Lai D. An unusual cause of postmenopausal vaginal haemorrhage: a case report. *BMC Womens Health.* 2019;19(1):31
50. Sueyoshi M, Clevenger S, Hart E. Large vaginal varicosities in the setting of pregnancy without known hepatic or vascular risks: A case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:2394695.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare nr. 20.80009.8007.11 "Patologia chirurgicală și trauma la gravide și postpartum: optimizarea strategiei managementului în diagnostic și tratament"

CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR, ANA MIȘINA, I. MIȘIN

SINDROMUL OGILVIE ÎN SARCINĂ

¹Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul de Medicină Urgentă,

³Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

SINDROMUL OGILVIE ÎN SARCINĂ

Sindromul Ogilvie în sarcină este raportat extrem de rar, actualmente fiind un număr limitat de cazuri în literatura de profil. Apare preponderent în trimestrul III de sarcină, cu un tablou clinic nespecific, iar durerile abdominale și distensia fiind cele mai frecvent raportate acuze. Sunt disponibile câteva posibilități de tratament, dar care o limită de aplicabilitate în sarcină.

Cuvinte-cheie: pseudobstrucție, sarcină, sindrom Ogilvie

SUMMARY

OGILVIE SYNDROME IN PREGNANCY

Ogilvie syndrome in pregnancy is reported extremely rarely, currently being a limited number of cases in the profile literature. It occurs mainly in the third trimester of pregnancy, with a non-specific clinical picture, and abdominal pain and distension being the most frequently reported complaints. There are a few treatment options available, but one that applies to pregnancy.

Key words: pseudobstruction, pregnancy, Ogilvie syndrome

INTRODUCERE

Sindromul Ogilvie (SO) sau sindromul de pseudobstrucție colonică acută este definit prin dilatarea segmentară sau totală a colonului, fără prezența unei cauze mecanice [1, 2]. A fost descris pentru prima dată de către William Heneage Ogilvie în 1948 prin prezentarea a două cazuri de pseudobstrucție mecanică a colonului, care au fost supuse intervenției chirurgicale [3]. Este o patologie cu frecvență scăzută, dar care prezintă un potențial letal, prin complexitatea complicațiilor care pot apărea. În obstetrică apariția acestui sindrom este mult mai rară, dar este imperios pentru un clinician de a fi familiarizat cu acest tip de ocluzie pentru un management oportun.

GENERALITĂȚI

Incidența reală a SO nu este una cunoscută, fiind estimată la 100 de cazuri la 100.000 de internări [1, 4]. Incidența în rândul bărbaților este mai înaltă, comparativ

cu femeile, iar per general, vârsta medie a pacienților diagnosticați cu SO este de 60 ani, cu o mortalitate de 15% în cazurile fără complicații și 44% în cazurile cu complicații [5].

Actualmente, incidența cazurilor de pseudobstrucție colonică este una mai scăzută în rândul pacienților gravide, dar mortalitatea din această cauză fiind în creștere, însă mai mică comparativ cu populația generală, circa 5% dintre cazuri [6, 7, 8].

Fiind o patologie caracteristică pentru persoanele în etate, majoritatea cazurilor raportate la tineri sunt relaționate patologii ginecologice și obstetricii, intervenția cezariană fiind cel mai des invocată anterior diagnosticării de SO [9]. Saunder MD și coaut. (2005) definesc SO drept pseudobstrucție colonică, care apare la pacienți spitalizați pentru alte condiții medicale [11]. Actualmente, în literatura de specialitate sunt raportate 7 cazuri de pseudobstrucție colonică condiționată de sarcină, fără intervenție chirurgicală anterioară [1, 12-17]. Vârsta medie a pacienților raportate este de 29 ani.

ETIOLOGIE

Mecanismul de instalare a SO nu este pe deplin elucidat, fiind invocate diverse posibilități de dezvoltare ale acestuia, în dependență de condițiile concomitente ale pacienților și anamneza medicală ce precede acest diagnostic. Actualmente SO este tratat drept o disbalanță funcțională a motilității colonului [8]. Există numeroși factori predispozanți descriși în literatura de specialitate care condiționează apariția SO. Din cei mai frecvenți factori invocați sunt: infecțiile, unele medicamente, bolile (cardiovasculare, oncologice, neurologice, respiratorii), diselectronemiile (hipokalemie, hiponatriemie, hipocalcemie, hipercalcemia), intervențiile chirurgicale (perioada postoperatorie, trauma, proceduri ortopedice, condițiile ginecologice/obstetricale) urologice, transplantă de organe [1, 7, 8, 18, 19]. În studiul publicat de către Vanek VW și coaut., din cele 400 cazuri relatate în 19% au fost constatate intervenții la nivel pelvian, ginecologice sau obstetrice, fiind urmate de 18% de cazuri condiționate de către trauma sau proceduri ortopedice, 10% — infecții, 10% — patologii cardiace și 9% — maladii neurologice [7].

Mecanismul patogenetic expus inițial de către Ogilvie consta în dereglarea în activitatea sistemului nervos autonom cu hiperreacție parasimpatică, care și duce la dilatarea patologică a colonului [3]. Sistemul nervos enteric este unul complex, care are capacitatea de a regla motilitatea independent, fiind doar moderat de sistemul nervos central [19]. Fibrele nervoase enterice contin o multitudine de neurotransmițători care sunt responsabili de contracția și relaxarea musculaturii ne-

tede. Influența extrinsecă a nervilor sistemului simpatic tinde să scadă motilitatea, pe când sistemul parasimpatic hiperactivat duce la hipermotilitate [20].

Actualmente teoria etiologică pe larg acceptată pledează pentru tonus simpatic crescut și/sau tonus parasimpatic scăzut, care duce la afuncționalitatea și obstrucția colonului distal relaxarea colonului proximal (colon adinamic) [20, 21, 22, 23]. Această versiune este argumentată de către asocierea SO cu maladii ce dereglează fluxul către intestin și răspuns favorabil la terapia medicamentoasă [19]. În contextul mecanismului etiologic este important de a diferenția SO de obstrucția neurogenă a intestinului subțire și de ileusul paralytic [2]. În sarcină, mecanismul de apariție poartă același substrat de disbalanță, fiind cauzat de compresia plexului parasimpatic de către uterul gravid, în special în literatura de specialitate fiind menționată sarcina multifetală drept factor de risc în dezvoltarea sindromului de pseudobstrucție [1, 10, 13, 18, 19]. Din cele 7 cazuri raportate în literatura de specialitate până la momentul actual, 3 cazuri de pseudobstrucție colonică au fost stabilite la paciente cu sarcină multifetală [13–15]. Riscul prezent pe durata sarcinii este exacerbă și de intensificarea tonusului simpatic bazal, în special în semestrul III, cât și de influența nivelurilor elevate ale glucagonului și progesteronului, care influențează negativ capacitatea contractilă a uterului [24–27]. Acest fapt este confirmat în numărul de cazuri raportat în literatura de profil, unde 85,7% (n=6) dintre paciente erau în trimestrul III de gestație [1, 13–17]. Factorii implicați în apariția SO au fost structurați de către Wells CI și coaut. (2017) și sunt prezentați în Fig. 1 [28].

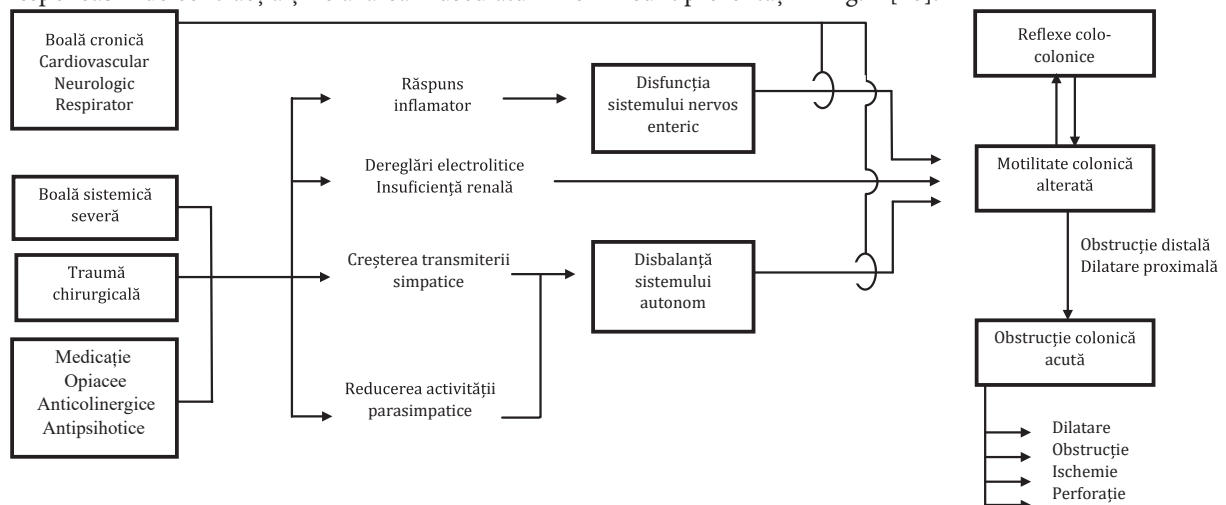


Fig. 1. Factori fiziopatologici implicați în dezvoltarea sindromului de pseudobstrucție intestinală [28]

TABLOU CLINIC

Conform afirmațiilor lui Bresadola V. și coaut. (2022) cele mai frecvente simptome asociate cu SO sunt durerea abdominală (86%) asociată cu distensie intestinală (71%), greață și vomă (57%) cu peristaltism normal (42%) [1]. În cazurile complicate, tabloul clinic este unul

mai intens, examenul obiectiv fiind caracterizat prin abdomen distins, timpanism, reducerea sau absența peristaltismului și apariția semnelor generale (tahicardie, dispnee, febră) și apariția leucocitozei [10, 29-32]. Pacientele însărcinate diagnosticate cu SO au acuzat distensie abdominală și durere în toate cazurile [1, 12-17], greață și vomă [13, 14, 15, 17], febră [12, 15, 17].

Sindromul Ogilvie se poate dezvolta rapid (1-2 zile), dar de regulă, are o evoluție lentă (3-7 zile). În unele cazuri poate evolua spre peritonită fără a fi prezentă perforația, din considerentul transudatului din colonului ischemic. La aplicarea tratamentului adecvat, se rezolvă în 3-6 zile [7, 33].

DIAGNOSTIC

Metoda diagnostică de primă intenție în caz de suspjecție a SO este radiografia abdominală, nu doar în populația generală, dar și în rândul pacientelor însărcinate, deoarece poate oferi date suficiente despre dilatarea hemicolonului drept, gradului de dilatare și excluderea perforației, prin decelarea sau nu a aerului liber intraperitoneal, la fel fiind un instrument de bază pentru diferențierea SO de o obstrucție mecanică [1, 7, 10, 12, 30-33]. Rezultatele obținute la radiografia de ansamblu a abdomenului este foarte importantă pentru aprecierea tacticii de tratament: dilatarea hemicolonului drept până la 9 cm este caracteristică pentru SO, dar dilatarea până la 12 cm și mai mult este asociată cu un risc sporit de perforație [1, 33]. În cazurile studiate, în 71.4% (n=5) a fost utilizată radiografia ca metodă de diagnostic [1, 14-17]. Rezultatele obținute: dilatarea cecului pînă la colon sigmoid [1, 13], cec și colon transvers [12, 16, 17], colon transvers [14], colon transvers și sigmoid [15].

Tomografia computerizată (TC) nu este un examen imagistic de elecție pentru pacientel gravide, fiind luate în calcul riscurile teratogene posibile, astfel este aplicată doar în cazurile de incertitudine. TC cu utilizarea substanțelor de contrast este contraindicată în sarcină din considerentele riscului de dezvoltare a hipotiroidismului neonatal [10]. În literatură, în 2 din cele 7 cazuri a fost utilizată TC pentru stabilirea diagnosticului, și pentru diagnostic diferențial [12, 13], fiind totuși gold standart pentru obstrucțiile de origine mecanică și vasculară, cu o specificitate de 93% și sensibilitate de 96% [34].

Imagistica prin rezonanță magnetică a fost aplicată într-un singur caz de SO la însărcinate, fiind la fel prezente limitări referitor la utilizarea acesteia în graviditate [12]. Irigografia a fost treptat înlocuită cu TC pentru aceste cazuri, fiind mai informativă, și argumentată, deoarece este de menționat că anamneza este importantă pentru alegerea tipul de examen, obstrucția mecanică foarte rara fiind relatată cu spitalizarea pentru altă maladie [29].

TRATAMENT

Abordarea pacientului diagnosticat cu SO este una complexă, care constă din aplicarea metodelor medicamentose, utilizarea posibilităților de decompresie, monitorizarea apariției complicațiilor și rezolvarea acestora. În cazul pacientel gravide, managementul este unul mai dificil și necesită meticulozitate în urmărirea evoluției. În primă intenție este nevoie de limitat alimentația, excluderea din schemele de tratament a opioidelor, aplicarea sondei nazogastrale pentru decompresie și mobilizarea pacientului [10, 12]. Deși nu este demonstrat, este menționat că poziția prone ar facilita activarea intestinală [12], dar conform ghidului Asociației Americane ale Chirurșilor Colorectali, în primă intenție se utilizează poziția prone, instalarea sondelor nazogastrice și rectale și excluderea alimentației enterale [35].

Din terapia medicamentoasă utilizată în tratamentul pseudobstrucției colonice, cel mai util agent s-a dovedit a fi Neostigmina, care este un inhibitor de acetilcolinestază, care duce la potențierea efectului sistemului parasimpatic și grabirea procesului de decompresie intestinală, fiind actualmente medicamentul de elecție [29, 30, 36]. Acțiunea Neostigminei are loc prin două mecanisme: creșterea cantității de acetilcolină disponibilă și stimularea indirectă a receptorilor muscarinici și nicotinici [37]. Neostigmina are un șir de limitări în utilizare fiind contraindicată pacienților cu patologii cardiace și bronșice concomitente. Se administrează câte 2 mg intravenos, în bolus, dar cu conectarea pacientului la un monitor cardiac, pentru urmărirea efectelor preparatului [1, 12, 29, 30]. Socea B. și coaut. (2020) nuesc terapia cu Neostigmină terapia medicamentoasă gold standart și publică modelul de terapie necesar de aplicat (**Tab. 1**) [38]. Trei studii publicate în literatura de profil au demonstrat eficiența Neostigminei de la 85% la 94% din cazuri [30, 39, 41]. Se descrie și eficiența Neostigminei la utilizarea subcutană a acesteia [12, 41]. Are un efect care se instalează rapid (20 minute) și o durată scurtă de acțiune (2h) [37].

Deși nu sunt studiate aspectele utilizării Neostigminei la pacientele gravide, în literatura de specialitate sunt documentate astfel de cazuri. Rausch ME și coaut. (2007) au relatat despre utilizarea acesteia în cazul unei pacienete însărcinate suspecte la SO, dar care nu au fost confirmat, fiind diagnosticată cu obstrucție mecanică. Ei nu relatează despre apariția a careva reacții adverse în

Terapie de primă linie	Neostigmină 2-2,5 mg administrat intravenos 3-5 minute. Repetarea dozei pentru maxim 3 ori, în caz de lipsa răspunsului initial sau răspuns partial primele 3 ore
Terapie de susținere	Neostigmină 0,4-0,8 mg per oră în perfuzie/24 ore sau Piridostigmină 10-30 mg oral, de 2 ori pe zi
Terapie adjuvantă 2	9,5 g Polietilen-glicol în 500 ml de apă, de 3 ori pe zi, oral
Pentru ileus secundar opiaceelor	Metilnaltrezone 12 mg subcutan - la 24/48 ore

Tabel 1. Tratamentul cu Neostigmină la pacienții cu pseudobstrucție intestinală [37]

urma utilizării medicației anticolinergice, cea ce face să credem că este o opțiune [42]. Kim TH și coaut. (2012) confirmă utilizarea Neostigminei la gravide, cu prezența unui monitor fetal și echipei obstetricale, în caz de apariția unei urgențe fetale, dar nu a utilizat în cazul clinic raportat din considerentul prezenței ulcerelor, care sunt o contraindicație [12]. Prochineticele uzuale sunt frecvent menționate în tratamentul SO, dar nu a fost demonstrată eficiența acestora [1]. În nici un caz se pseudobstrucție colonică la gravide publicate în literatura de specialitate nu a fost utilizată

Dacă tratamentul medicamentos eșuiază, sau este contraindicat, atunci se recomandă efectuare decompresiei colonice, [4, 12]. Decompresia colonică este recomandată în cazul pacienților cu o dilatare de 10-12 cm, și care un tablou clinic persistent mai mult de 6 zile [4, 7]. Vanek VW și coaut. (1986) relaționează mortalitatea și morbiditatea cu diametrul cecului și durata: un diametru mai mare de 12 cm este asociat cu o rată a mortalității de 7%, iar la dilatare de 14 cm, riscul mortalității crește până la 14%. O durată mai mică de 4 zile – rata mortalității de 15%, pe când întârzierea mai mult de 7 zile – 73% [7]. Conform articolului publicat de către Belle S. (2021) punctul de pornire pentru o tactică activă este dilatarea cecală mai mare de 12 cm și o distensie cu o durată de 6 zile [43].

Riscul estimat al perforației este de la 3% la 25%, cu o mortalitate de 50% în caz de perforație [4, 7, 11, 29]. Conform afirmației lui Strodel WE. Și coaut. (1983) decompresia endoscopică trenuie efectuată de către un endoscopist experimentat cu insuflare minimă de aer, dar și cu excluderea perforației înainte de procedură, prin realizarea unei radiografii abdominale [44]. Conform Societății Americane de Endoscopie Gastrointestinală nu există un conses asupra superiorității decompresie versus terapie medicamentoase, fiind însă publicate studii care afirmă acest fapt [29]. Intubarea cecală la decompresia endoscopică este riscantă prin creșterea riscului de perforație, și este demonstrat că nu este necesară, pentru că este suficientă o decompresie mai jos de flexura hepatică, cu eliminarea gazului și maselor fecale [45]. În literatură este indicat termenul de 48 ore de la decompresie pentru îmbunătățirea simptomatice de obstrucție. Decompresia endoscopică s-a dovedit mai eficientă și argumentată în dilarea segmentelor proximale ale colonului [46]. Peker KD. și coaut. (2017) au raportat un studio conform căruia utilizarea decompresiei endoscopice poate fi folosită ca terapie de primă intenție cu rezultate mai efective decât tratamentul cu Neostigmină [47].

O altă metodă de decompresie descrisă în literatura de specialitate, care ar fi o alternativă a decompresiei endoscopice este cecostomia endoscopică percutană

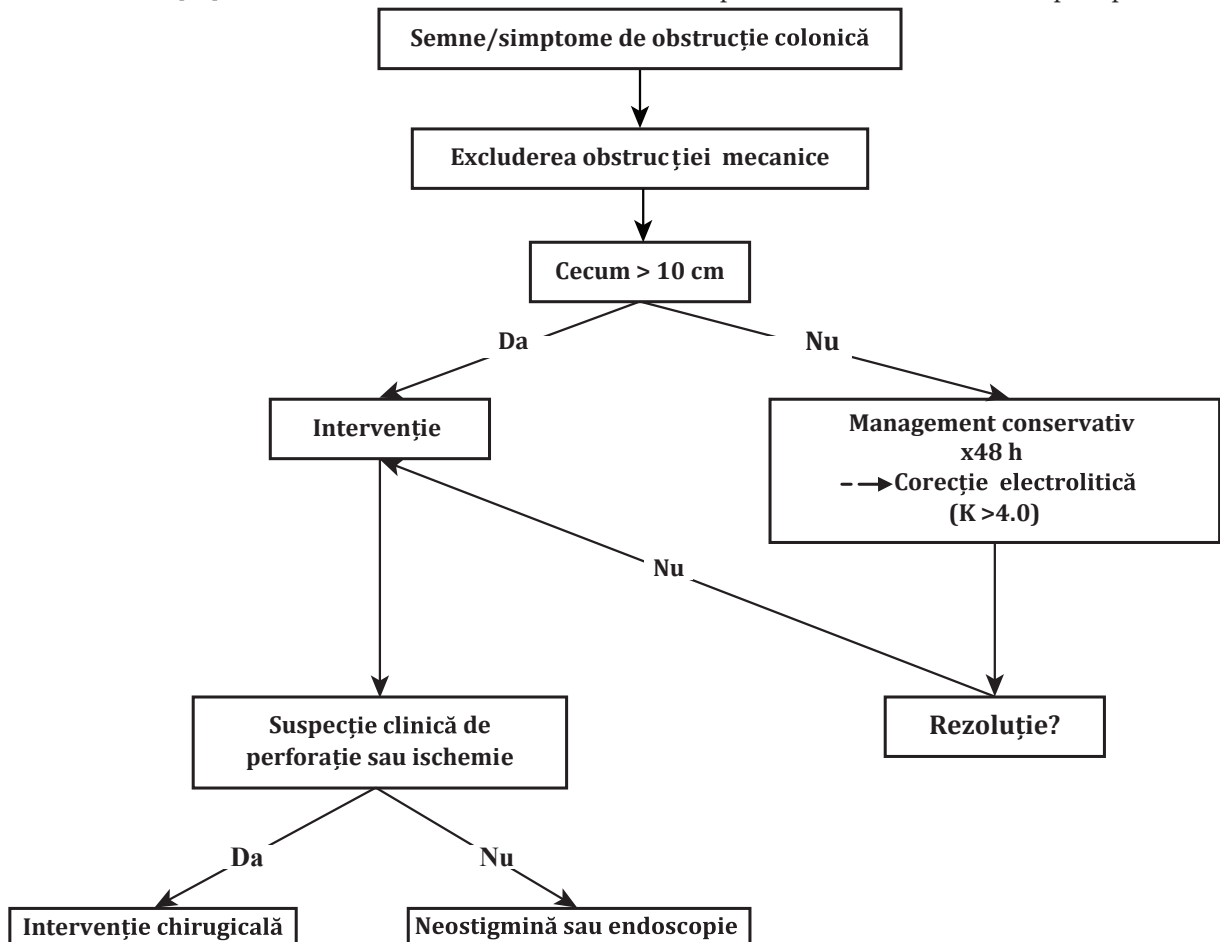


Fig. 2. Algoritmul de management al pseudobstrucției colonice acute [10]

(PEC-cecum), și care are o rată raportată de succes egală cu 100% [48]. Metodele radiante menționate nu sunt recomandate în sarcină, din considerentul expunerii la radiație, fiind înlocuite cu cele endoscopice [10]. Tung CS și coaut. (2008) recomandă rezolvarea sarcinii, dar nu sunt suficiente date în literatură care ar argumenta [13]. Decompresia colonoscopică a fost raportată în 3 cazuri [14, 15, 16].

Tratamentul chirurgical este aplicat drept urmare a epuizării metodelor farmaceutice și endoscopice, dar și apariției complicațiilor: perforație, peritonită [29]. Nu există o procedură recomandată, tactica și volumul intervenției fiind stabilite în dependență de tabloul intraoperator și gradul de afectare colonică [10]. Colotomia decompresivă și aplicarea unui tub colonic pentru decompresie a fost raportat de către Bresadola V și coaut. (2021) [1]. Nishida S. și coaut. (1993) relatează despre aplicarea colostomiei pe tub [16].

În trei cazuri a fost raportată recidivă SO, în cazul descris de către Pecha RE și coaut. (1996) pe parcursul sarcinii, iar în cel descris de Nishida S. (1993) în perioada de lăuzie precoce după naștere naturală și Tung CS și coaut. (2008) – postcezariană [14, 15, 16]. Toate cazurile de recidivă au fost tratate conservativ și endoscopic, fără necesitatea aplicării tratamentului chirurgical. Reeves M și coaut. (2015) au publicat algoritmul de management al pseudobstrucției acute colonice, care poate fi utilizat drept standart de abordare a pacienților diagnosticați cu această maladie (Fig. 2) [10].

PSEUDOBSTRUCȚIA INTESTINALĂ POSTPARTUM

Conform datelor din literatura de profil incidența SO postpartum este de 1:1500 de nașteri [49] sau 0.4% dintre intervențiile cezariană [7].

Factorii de risc asociați dezvoltării SO sunt similari ca și în populația generală: anestezia, trauma chirurgicală și utilizarea medicamentelor care afectează sistemul nervos autonom [50]. Acest sindrom poate fi indus de combinația dereglărilor fiziologice, așa ca preeclampsia și hemoragia postpartum. Pacientele cu preeclampsie și placentă praevia sunt mai dispuse de a dezvolta pseudobstrucție intestinală [51]. Managementul este similar ca și în populația generală și pacientele gravide. Rata mortalității în cazul SO post cezariană este raportată la 1,5% [52]. Ultima perioadă, luând în considerație numărul în creștere a intervențiilor cezariană sunt căutate posibilități de îmbunătățire a motilității intestinale și profilaxia pseudobstrucției și ileusului. Actualmente sunt publicate o serie de studii care demonstrează eficiența utilizării gumei de mestecat postoperator pentru stimularea motilității și tranzitului intestinal. Guma de mestecat s-a dovedit a fi o metodă simplă, efectivă și si aparent sigură pentru restabilirea funcției intestinale după cezariană [53-56].

CONCLUZII

Sindromul Ogilvie este o provocare pentru clinicienii din orice specialitate, pentru că poate fi înlnit la orice pacient, cu predilecție la cei care sunt tratați în staționar și care prezintă maladii asociate. În pofida acestor convingeri, am determinat ca sarcina este un potențial factor de risc de dezvoltare a pseudobstrucției colonice. Este important de a fi recunoscut a timp, pentru managementul corect și precoce, din considerentul complicațiilor posibile și gradului sporit de mortalitate la prezența acestora. Rezolvarea sarcinii nu a fost argumentată la acest grup de paciente, iar terapie medicamentoasă este limitată. Metodele radiante la fel nu prezintă o opțiune de tratament, și cedând în fața posibilităților endoscopice de rezoluție.

BIBLIOGRAFIE

1. Bresadola V, Brollo PP, Graziano M, Biddau C, Occhiali T, Driul L. The rare Ogilvie's Syndrome in pregnancy. How to manage? A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol.* 2022;42(1):1-9.
2. Mander R, Smith GD. A systematic review of medical diagnosis of Ogilvie's syndrome in childbearing. *Midwifery.* 2010;26(6):573-8.
3. Ogilvie H. Large-intestine colic due to sympathetic deprivation; a new clinical syndrome. *Br Med J.* 1948;2(4579):671-3.
4. Ross SW, Oommen B, Wormer BA, Walters AL, Augenstein VA, Heniford BT, Sing RF, Christmas AB. Acute Colonic Pseudo-obstruction: Defining the Epidemiology, Treatment, and Adverse Outcomes of Ogilvie's Syndrome. *Am Surg.* 2016;82(2):102-11.
5. Conner S, Nassereddin A, Mitchell C. Ogilvie Syndrome. 2021 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.
6. Drife, J., 2004. Other direct deaths. In: Lewis, G. (Ed.), *The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Why Mothers Die 2000–2002.* CEMACH, London, pp. 118–121
7. Vanek VW, Al-Salti M. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome). *An analysis of 400 cases.* *Dis Colon Rectum.* 1986;29(3):203-10
8. Jain A, Vargas HD. Advances and challenges in the management of acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie syndrome). *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(1):37-45
9. Tempfer CB, Dogan A, Hilal Z, Reznicek GA. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie's syndrome) in gynecologic and obstetric patients: case report and systematic review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(1):117-126.
10. Reeves M, Frizelle F, Wakeman C, Parker C. Acute colonic pseudo-obstruction in pregnancy. *ANZ J Surg.* 2015;85(10):728-33.

11. Saunders MD, Kimmey MB. Systematic review: acute colonic pseudo-obstruction. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(10):917-25.
12. Kim TH, Lee HH, Chung SH. Constipation during pregnancy: when a typical symptom heralds a serious disease. *Obstet Gynecol.* 2012;119(2 Pt 1):374-8
13. Tung CS, Zighelboim I, Gardner MO. Acute colonic pseudoobstruction complicating twin pregnancy: a case report. *J Reprod Med.* 2008;53(1):52-4.
14. Rieger NA, Lyon WJ, Bryce RL, Birrell SN. A case of acute colonic pseudoobstruction in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1996;36(3):363-5,
15. Pecha RE, Danilewitz MD. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome) resulting from combination tocolytic therapy. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(6):1265-6.
16. Nishida S, Tanaka K, Kawaji H, Hamada N, Ono T, Taira A. [Ogilvie's syndrome in pregnancy--a case report]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1993;94(2):182-4. (in Japanese).
17. Imai A, Mikamo H, Kawabata I, Kondoh H, Tamaya T. Acute pseudo-obstruction of the colon (Ogilvie's syndrome) during pregnancy. *J Med.* 1990;21(6):331-6.
18. B, Pollane M, Ger R. Pseudo-obstruction of the colon following cesarean section. A review. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(7):440-4.
19. Jain A, Vargas HD. Advances and challenges in the management of acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie syndrome). *Clin Colon Rectal Surg.* 2012;25(1):37-45.
20. Barrett KE. Intestinal motility. In: Barrett KE, ed. *Gastrointestinal Physiology.* New York, NY: McGraw-Hill; 2006:154-158
21. Khajehnoori M, Nagra S. Acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome) with caecal perforation after caesarean section. *J Surg Case Rep.* 2016;2016(8):rjw140.
22. Saunders MD. Acute colonic pseudo-obstruction. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21(4):671-87
23. Durai R. Colonic pseudo-obstruction. *Singapore Med J.* 2009;50(3):237-44.
24. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. *J Hypertens.* 1998 ;16(5):617-24.
25. Fu Q, Levine BD. Autonomic circulatory control during pregnancy in humans. *Semin Reprod Med.* 2009;27(4):330-337.
26. Dickson MA, McClure JH. Acute colonic pseudo-obstruction after caesarean section. *Int J Obstet Anesth.* 1994;3(4):234-6.
27. Luckas M, Buckett W. Acute colonic pseudo-obstruction in the obstetric patient. *Br J Hosp Med.* 1997;57(8):378-81.
28. Wells CI, O'Grady G, Bissett IP. Acute colonic pseudo-obstruction: A systematic review of aetiology and mechanisms. *World J Gastroenterol.* 2017 Aug 14;23(30):5634-5644.
29. Naveed M, Jamil LH, Fujii-Lau LL, Al-Haddad M, Buxbaum JL, Fishman DS, Jue TL, Law JK, Lee JK, Qumseya BJ, Sawhney MS, Thosani N, Storm AC, Calderwood AH, Khashab MA, Wani SB. American Society for Gastrointestinal Endoscopy Guideline on the role of endoscopy in the management of acute colonic pseudo-obstruction and colonic volvulus. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(2):228-235.
30. Ponc R, Saunders MD, Kimmey MB. Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med.* 1999;341(3):137-41.
31. Batke M, Cappell MS. Adynamic ileus and acute colonic pseudo-obstruction. *Med Clin North Am.* 2008;92(3):649-70.
32. De Giorgio R, Knowles CH. Acute colonic pseudo-obstruction. *Br J Surg.* 2009;96(3):229-39.
33. Roberts CA. Ogilvie's syndrome after cesarean delivery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2000;29(3):239-46.
34. Godfrey EM, Addley HC, Shaw AS. The use of computed tomography in the detection and characterisation of large bowel obstruction. *N Z Med J.* 2009;122(1305):57-73.
35. Alavi K, Poylin V, Davids JS, Patel SV, Felder S, Valente MA, Paquette IM, Feingold DL; Prepared on behalf of the Clinical Practice Guidelines Committee of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colonic Volvulus and Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Dis Colon Rectum.* 2021;64(9):1046-1057.
36. Traut U, Brügger L, Kunz R, Pauli-Magnus C, Haug K, Bucher HC, Koller MT. Systemic prokinetic pharmacologic treatment for postoperative adynamic ileus following abdominal surgery in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD004930.
37. Valle RG, Godoy FL. Neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction: A meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond).* 2014;3(3):60-4.
38. Socea B, Bobic S, Păduraru DN, Carâp AC, Nica AA, Smaranda AC, Ciobotaru V, Bogaciuc C, Păun I, Bratu OG, Badiu CD, Predescu D, Constantin VD. Acute colonic pseudoobstruction (Ogilvie Syndrome) — A severe complication in the evolution of the hospitalized or institutionalized patients. *Chirurgia (Bucur).* 2020;115(3):357-364.
39. van der Spoel JI, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Bosman RJ, Zandstra DF. Neostigmine resolves critical illness-related colonic ileus in intensive care patients with multiple organ failure--a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med.* 2001;27(5):822-7.

40. Amaro R, Rogers AI. Neostigmine infusion: new standard of care for acute colonic pseudo-obstruction? *Am J Gastroenterol.* 2000;95(1):304-5.
41. Frankel A, Gillespie C, Lu CT, Hewett P, Wattchow D. Subcutaneous neostigmine appears safe and effective for acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome). *ANZ J Surg.* 2019;89(6):700-705.
42. Rausch ME, Troiano NH, Rosen T. Use of neostigmine to relieve a suspected colonic pseudo-obstruction in pregnancy. *J Perinatol.* 2007;27(4):244-6.
43. Belle S. Endoscopic decompression in colonic distension. *Visc Med.* 2021r;37(2):142-148.
44. Strodel WE, Nostrant TT, Eckhauser FE, Dent TL. Therapeutic and diagnostic colonoscopy in nonobstructive colonic dilatation. *Ann Surg.* 1983;197(4):416-21.
45. Jeong SJ, Park J. Endoscopic management of benign colonic obstruction and pseudo-obstruction. *Clin Endosc.* 2020;53(1):18-28.
46. Mankaney GN, Sarvepalli S, Arora Z, Kamal A, Lopez R, Vargo JJ, Burke CA. Colonic Decompression Reduces Proximal Acute Colonic Pseudo-obstruction and Related Symptoms. *Dis Colon Rectum.* 2020 Jan;63(1):60-67.
47. Peker KD, Cikot M, Bozkurt MA, Ilhan B, Kankaya B, Binboga S, Seyit H, Alis H. Colonoscopic decompression should be used before neostigmine in the treatment of Ogilvie's syndrome. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2017;43(4):557-566.
48. Bertolini D, De Saussure P, Chilcott M, Girardin M, Dumonceau JM. Severe delayed complication after percutaneous endoscopic colostomy for chronic intestinal pseudo-obstruction: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2007;13(15):2255-2257.
49. Jayaram P, Mohan M, Lindow S, Konje J. Postpartum acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's Syndrome): A systematic review of case reports and case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:145-149.
50. Peng Y, Peng C. Acute colonic pseudo-obstruction with bowel rupture after caesarean section in HELLP syndrome: a case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020 Nov 25;20(1):727.
51. Jayaram P, Mohan M, Lindow S, Konje J. Postpartum acute colonic pseudo-obstruction (Ogilvie's syndrome): a systematic review of case reports and case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;214:145-149.
52. Christensen K, Ostersen LH, Glavind K, Krarup AL, Kjærgaard N. Acute colonic pseudo-obstruction after cesarean section and gastrointestinal symptoms*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:418-423.
53. Huang HP, He M. Usefulness of chewing gum for recovering intestinal function after cesarean delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015;54(2):116-21.
54. Pereira Gomes Morais E, Riera R, Porfirio GJ, Macedo CR, Sarmiento Vasconcelos V, de Souza Pedrosa A, Torloni MR. Chewing gum for enhancing early recovery of bowel function after cesarean section. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10(10):CD011562.
55. Altraigey A, Ellaithy M, Atia H, Abdelrehim W, Abbas AM, Asiri M. The effect of gum chewing on the return of bowel motility after planned cesarean delivery: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(10):1670-1677.
56. Wen Z, Shen M, Wu C, Ding J, Mei B. Chewing gum for intestinal function recovery after caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17(1):105.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare nr. 20.80009.8007.11 ”Patologia chirurgicală și trauma la gravide și postpartum: optimizarea strategiei managementului în diagnostic și tratament”

CORINA ȘCERBATIUC-CONDUR, VIOREL ISTRATE, ALA SUMAN, ANA MIȘINA

INTERVENȚIILE ENDOSCOPICE BILIO-PANCREATICE TRANSPAPILARE ÎN SARCINĂ

¹Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară,

²Catedra Chirurgie nr. 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,

³Institutul Mamei și Copilului,

⁴IMSP Institutul de Medicină Urgentă

REZUMAT

INTERVENȚIILE ENDOSCOPICE BILIO-PANCREATICE TRANSPAPILARE ÎN SARCINĂ

Intervențiile endoscopice transpapilare bilio-pancreatice (IETBP) sunt intervenții de primă intenție în abordarea pacientelor însărcinate cu date de compresie și obstrucție a căilor biliare. Este intens discutată utilitatea și necesitatea aplicării acestora în tratamentul pacientelor gravide, prin prisma riscurilor și complicațiilor post-procedurale. Există două grupuri de metode pentru efectuarea intervențiilor endoscopice pe căile biliare și pancreatice: metode radiante (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică — CPGRE) și non-radiante. Nu există un consens referitor la superioritatea uneia dintre acestea, ambele prezintă riscuri comparabile pentru complicații. Nu a fost demonstrată clar nocivitatea expunerii gravidelor la iradiere, dar actualmente se discută intens despre prioritățile utilizării tehnicilor imagistice non-radiante alternative.

Cuvinte cheie: colangiopancreatografie endoscopică, graviditate, radiant, non-radiant

SUMMARY

TRANSPAPILLARY BILIO-PANCREATIC ENDOSCOPIC INTERVENTIONS IN PREGNANCY

Transpapillary bilio-pancreatic endoscopic interventions (TBPEI) are first-line procedures in approaching bile duct compression and obstruction during pregnancy. The usefulness and necessity of its application in the treatment of pregnant patients is intensely discussed, from the perspective of post-procedural risks and complications. There are two technical possibilities for performing the procedure: radiant (endoscopic retrograde cholangiopancreatography — ERCP) and non-radiant. There is no consensus on the superiority of one of these two techniques, both of them present comparable risks of developing complications. The harmfulness of patient exposure to irradiation has not been demonstrated, but currently is being discussed using alternative non-radiation imaging techniques.

Keywords: endoscopic cholangiopancreatography, pregnancy, radiant, nonradiant

INTRODUCERE

Intervențiile endoscopice transpapilare bilio-pancreatice (IETBP) sunt proceduri cu numeroase provocări, particularități tehnice, dar și cu potențiale complicații. Actualmente, endoscopia este una dintre cele mai optime metode de rezolvare a coledocolitiazii și blocajului biliar non-litiazic, indiferent de grupa de vârstă a pacienților, fiind aplicabilă și la pacientele însărcinate. La etapa dată, informația disponibilă în literatura de specialitate este controversată referitor la rezultatele pe termen lung, influența asupra sarcinii, dar și tipul de procedură ales – tehnicile radiante (colangiopancreatografia retrogradă endoscopică – CPGRE) sau tehnicile

non-radiante. Tehnicile non-radiante pot fi o metodă alternativă în cazul afecțiunilor bilio-pancreatice la pacientele gravide.

FIZIOPATOLOGIE

Schimbările fiziologice din cursul sarcinii sunt predispozante pentru dezvoltarea litiazii biliare [1-4]. Nivelul crescut de estrogen, duce la sporirea producerii și sintezei de colesterol, iar nivelul înalt de progesteron duce la prolongarea evacuării veziculei biliare și, respectiv, la stază biliară. Sumativ, aceste două fenomene rezultă în formarea de calculi colesterolici [1-4]. Acțiunea litogenă a elevării hormonale în sarcină este accentuată și de re-

laxarea musculaturii netede în această perioadă, care la fel este un factor patogenetic al litiazei biliare în graviditate [5]. Ferreira AC și coaut. (2004) afirmă că riscul de apariție a litiazei biliare crește odată cu fiecare sarcină, iar femeile multipare sunt de 10 ori mai predispuse să dezvolte litiază biliară [6]. Astfel litogenitatea crescută în sarcină este explicată de următorii factori: suprasaturarea cu colesterol, volumul mărit al colecistului, motilitatea diminuată a acestuia și modificările în structura acizilor biliari, constatați și în studii relevante [5, 7].

INCIDENȚA

Incidența litiazei biliare la gravide diferă în funcție de sursa utilizată, această varietate fiind explicabilă prin diferența din considerentul rasei și zonei raportate. Astfel, conform datelor prezentate de către Konduk BT și coaut. (2019) litiaza este raportată ca fiind diagnosticată în 30% dintre gravide, comparativ cu populația generală, unde aceasta ajunge la 10% [5]. Datele prezentate de către Neuhaus H și coaut. (2020) variază până la 12%, ca și în articolul publicat de către Chamberlain SL și coaut. (2020) [2, 8]. Date analogice au fost prezentate și anterior în literatura de profil [9, 10]. Coledocolitiază în sarcină este raportată mult mai rar, fiind estimată de la 1 caz pentru 1200 nașteri [5], până la 10% cazuri

[8]. Conform datelor din literatura de specialitate, complicațiile litiazei biliare apar mai frecvent în termenul gestațional mai avansat [11].

PARTICULARITĂȚI ÎN TEHNICA PROCEDURILOR ENDOSCOPICE TRANSPAPILARE LA GRAVIDE

Dacă în varianta standard procedura are loc în poziția prone a pacientului pentru a favoriza vizualizarea ducturilor extinse și nesuprapuse în timpul contrastării și examinării radioscopice, la gravide această poziție se recomandă a fi evitată din următoarele motive: pentru a evita compresia de către uterul gravid a aortei cu consecințe de hipoperfuzie și a venei cave inferioare cu consecințe de perturbare a refluxului venos din bazinul acesteia [7, 12, 13]. În aceste condiții, în special în sarcinile avansate, cea mai favorabilă poziție rămâne supine, poziție care deviază de la tehnica și metodologia endoscopică predestinată și crește considerabil riscul aspirației bronhopulmonare a conținutului din tubul digestiv [8]. În literatura de specialitate există recomandări insistente pentru intubarea pacientelor gravide supuse IETBP, special pentru a limita riscul de aspirație pe parcursul intervenției [7, 13]. Încă o diferență în abordarea pacientelor gravide supuse IETBP este abordarea diferi-

Orice pacientă însărcinată necesită consultația medicului obstetrician înainte de procedura endoscopică, indiferent de vârsta gestațională
Indicații argumentate
Amânarea procedurii endoscopice până în trimestrul II, la posibilitate
Utilizarea dozelor minime de sedative
Minimizarea timpului de efectuare a procedurii
Poziționarea în decubit lateral pentru a evita compresia de venă cavă inferioară și aortă
Decizia de monitorizare a indicatorilor fetali va fi luată în particular, în funcție de termenul gestațional și posibilitățile tehnice
Până la 24 săptămâni este suficientă confirmarea Doppler a BCF odată cu începerea sedării și imediat după procedură
După termenul de gestație de 24 săptămâni, <i>monitoring</i> este concomitent al indicilor fetali și contracțiilor uterine trebuie realizat până și după procedură, iar dacă este posibil și pe durata procedurii este recomandabil ca la acest termen procedurile să fie efectuate în instituții cu serviciu neonatal
Procedurile endoscopice sunt contraindicate în decolarea de placentă, iminența de avort, în eclampsie

Tabel 1. Principii generale referitor la efectuarea procedurilor endoscopice în sarcină [15]

tă a utilității terapiei infuzionale, care este recomandată în cazurile generale pentru a mări perfuzia pancreatică și pentru a scădea riscul de apariție a pancreatitelor post-procedurale. La pacientele însărcinate terapia infuzională este limitată din considerentul retenției hidrice, dar și spațiului extravascular mărit [13, 14].

În anul 2012 Societatea Americană de Endoscopie Gastrointestinală (SAEG) a elaborat și acceptat Ghidul de endoscopie la femeile gravide și în lactație, care prevede reguli și recomandări certe referitor la efectuarea procedurilor endoscopice în sarcină (**tabel 1**) [15].

Sarcina induce cerințe speciale în tehnica IETBP uzuală și, deși clinic acestea par a fi sigure, apar dificultăți din considerentul utilizării radiației în cadrul procedurii [10]. În funcție de utilizarea radioscopiei în timpul procedurii, intervențiile endoscopice retrograde pe căile biliare și pancreatice sunt divizate în radiante – cu utilizarea radioscopiei (CPGRE) și non-radiante. Pentru prima dată CPGRE în sarcină a fost raportată de către Baillie J și coaut. în 1990 [16], în același an fiind raportată și prima intervenție endoscopică retrogradă non-radiantă pe căile biliare, de către Binmoeller KF și coaut. [17]. Utilizarea intervențiilor endoscopice retrograde non-radiante pe căile biliare și pancreatice pare a fi mai argumentată la pacientele însărcinate, dar are limitări mai vaste comparativ cu utilizarea CPGRE radioscopice asistată: canulare dificilă, dificultăți de confirmare a accesului în coledoc, canularea ductului cistic, omitere de calculi, omiterea stricturilor și întârzierea constatării perforațiilor de căi biliare [18, 19]. Expunerea la raze X în timpul gravidității prezintă risc de dezvoltare a anomaliilor, dar și avort spontan. Conform Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor, expunerea la mai puțin de 50 mGy nu pare a fi asociată cu o rată crescută a anomaliilor fetale sau întreruperi de sarcină [18]. Acest risc apare odată cu expunerea la o doză mai mare de 100 mGy, care nu este tipică pentru radiologia diagnostică, luând în considerație faptul că fătul pe durata CPGRE nu este expus direct [18, 20].

Utilizarea sau nu a razelor radiante în intervențiile endoscopice pe căile biliare și pancreatice în sarcină este intens discutată, deși aparent inofensivă și folosită în doze mici, este demonstrat faptul că țesuturile fetale sunt mai susceptibile la radiație [21]. În articolele de specialitate disponibile, este raportată o doză medie de iradiere de până la 3 mGy pe durata unei proceduri [10]. Efectele radiante asupra fătului sunt divizate în 2 grupe: efecte stochastice și determinative. Efectele determinative (creșterea, dezvoltarea mintală) depind de vârsta gestațională și doza de iradiere, pe când cele stochastice sunt cancerul, leucemia și efectele genetice [10, 21, 22]. Razele X respectiv au efect mutagenic, cancerigen și teratogen, și aceste efecte depind direct de doza de iradiere la care a fost supus fătul intrauterin [22]. Acestea din urmă cresc o dată cu doza, iar expunerea la raze X în decursul primelor 2 săptămâni de la concepție fie duc la avort spontan, fie nu au nici un efect [23]. În cercetarea publicată de către

Laudanno O și coaut. (2020) în care au fost analizate rezultatele pe termen lung al CPGRE în sarcină, s-a declarat că această procedură cu indicații certe și abilități ale endoscopistului este o procedură adecvată și aplicabilă. Din lotul de 24 de copii de la mame care au suportat CPGRE pe durata sarcinii nu a fost detectată nici o abatere de la normele de dezvoltare anatomo-fiziologică și nu a fost constatat nici un caz de cancer [22].

În studiile publicate anterior (2003-2020) care cuprindeau un număr de paciente mai mare de 10, a fost studiat aspectul doar de consecință pe termen scurt și imediat, fără a fi urmărit și rezultatul de durată. În toate studiile în care a fost raportată doza de iradiere, media acestora nu a depășit 3.1 mGy, doza care este declarată a fi sigură pentru făt [6, 9, 22, 24-28]. Comisia Internațională de Control al Radiației afirmă că monitorizarea dozei de iradiere a fătului necesită a fi efectuată doar dacă se așteaptă o expunere mai mare de 10mGy [23]. Doza foarte mică de iradiere poate fi explicată și de durata de expunere diminuată în cazul pacientelor însărcinate, astfel în articolul publicat de către Konduk BT și coaut. (2019) durata radioscopiei a fost de doar 6 secunde, iar cea mai lungă utilizare a radioscopiei a fost relatată de către Fine S și coaut. în 2014 – 3,8 minute [6, 26].

Utilizarea radioscopiei și substanțelor contrastante induc un risc suplimentar pentru mamă și făt. Din acest considerent, tehnica non-radiantă este considerată mai puțin riscantă și este indicată în special în diagnosticul cert prestabilit de coledocolitiază [29, 30]. În metaanaliza realizată de către Azab M și coaut. (2019) care a inclus 27 de studii, cu un număr total de 1307 paciente după CPGRE pe durata sarcinii, a fost concluzionat că utilizarea CPGRE radiante nu are un impact negativ fetal sau asupra rezolvării sarcinii [1]. Frecvent se recurge doar la sfîncterotomie pentru facilitarea pasajului biliar, deși conform afirmației lui Magno-Pereira V și coaut. (2017), stentarea fără ghidaj radiant este binevenită din considerentul rezultatului de durată cu eventuala rezolvare definitivă a blocajului biliar post-partum [31]. Cu toate acestea, majoritatea autorilor optează pentru tehnica non-radiantă și iată unele variante de realizare și control:

- (1) Aspirațională – canulare cu aspirație, fără a utiliza sfîncterotomia, cu confirmarea prezenței de bilă. În cazul lipsei fluxului de bilă, calea biliară este protezată cu un stent, cu ulterioara sfîncterotomie [4, 29, 32];
- (2) IRM în regim colangiografic anterior procedurii [4, 33];
- (3) Colangioscopia – este cea mai fiabilă alternativă a radioscopiei, actualmente rămâne încă controversată, fiind insuficiente datele în literatura de specialitate referitor la consecințe și rezultate pe termen lung. Tehnicile colangioscopice (ghidajul litextrației, litrotropsia colangioscopică, ect.), colangioscoapele flexibile contemporane cu canal instrumental și imagine de înaltă rezoluție, instrumentarul auxiliar apărut în ultimii ani, înclină spre superioritatea intervențiilor colangioscopice. Metoda însă mai men-

ține o serie de limitări: necesitatea unui operator experimentat, durata mai lungă a procedurii, sedare mai pronunțată a pacientelor [4, 34, 35];

- (4) Ecoendoscopia (Ultrasonografia endoscopică). Nu este aplicată pe larg, fiind raportate puține cazuri de utilizare a acestui tip de imagistică în sarcină, deși se declară sigură [4, 29] extinderea metodei ține de dotarea cu aparataj și specialiști [37]. Este o alternativă acceptabilă și mai puțin riscantă a papilotomiei atipice [36], ca modalitate de deblocare și acces biliar.
- (5) Colangiopancreatografie prin ecografie transabdominală – mai frecvent este utilizată pentru confirmarea plasării corecte a stenturilor biliare și caracterizării pasajului biliar [4, 38]. Este o metodă simplă, poate fi aplicată pe larg și trebuie luată în considerație la pacientele însărcinate [39].

INDICAȚII

IETBP rămân a fi proceduri de elecție pentru decompresia căilor biliare în sarcină, pentru a preveni potențialele complicații ireversibile atât pentru făt, cât și materne [1, 40], fiind proceduri sigure și cu riscuri materne și fetale minime [41, 42]. Conform recomandărilor ghidului SAEG, procedurile endoscopice în sarcină se recomandă a fi amânate pentru semestrul II de sarcină, dar în caz de urgență acestea pot fi efectuate la orice termen [12]. Din acest considerent, CPGRE în sarcină va fi efectuată doar cu intenție terapeutică, având drept indicație: coledocolitiază, colangita, pancreatita biliară și alte leziuni cu blocaj de coledoc și căi bilio-pancreatice [29]. În review-ul publicat de către Tiwari P și coaut. (2011), format din 19 studii, în 75% cazuri indicații pentru IETBP au fost datele anormale ale testelor hepatice, pancreatita biliară (29%), coledocolitiază (20%) și colangită (23%) [30].

REAȚII ADVERSE

În cea mai amplă meta-analiză publicată actualmente, cu divizarea pacientelor în dependență de tipul IETBP efectuate, studierea reacțiilor adverse și consecințelor post-procedurale au fost analizate din perspectiva a trei direcții: consecințe fetale, consecințe materne dependente de sarcină și consecințe materne independente de sarcină. Astfel, nu au fost stabilite diferențe semnificative ce țin de reacțiile adverse fetale în grupul de CPGRE (5.2%, 95% CI: 0.026–0.101) și intervențiilor endoscopice retrograde bilio-pancreatice non-radiante (6.2%, 95% CI: 0.027–0.137). Reacții adverse materne corelate cu sarcina au fost mai puține în grupul de studiu cu CPGRE radiante (7.1%, 95% CI: 0.039–0.125) comparativ cu cel cu intervenții non-radiante (12.0%, 95% CI: 0.065–0.211). Complicațiile materne necorelate cu sarcina au fost mai frecvente în grupul CPGRE radiante, dar fără a avea valoare statistic semnificativă [1]. Dintre cele mai frecvente complicații menționate în literatura de profil sunt: fetale – masă mică la naștere [25, 29], restricția creșterii intrau-

terine [38], hemoragia în urma sfincterotomiei endoscopice [24, 27, 29, 43]; complicații materne non-corelate cu sarcina – pancreatita post-CPGRE [9, 25-27, 29, 44, 45-51], iar într-un caz a fost relatată dezvoltarea sindromul ARDS pulmonar care a fost fatal pentru pacientă [43]. Complicațiile legate de sarcină: nașterea prematură [27, 29, 44, 46, 48-52] și preeclampsia [24].

Ca variantă pentru a diminua riscul complicațiilor post-CPGRE, este raportată și intervenția endoscopică bilio-pancreatică în două etape: prima etapă în sarcină, non-radiantă, în care se recurge la sfincterotomie și instalare de stent biliar sau pancreatic doar sub ghidaj endoscopic, pentru a asigura fluxul de bilă și/sau suc pancreatic, și a doua etapă, după naștere, cu utilizarea radioscopiei, CPGRE clasice, ST și coledocolitextractie [53] pentru rezolvarea definitivă a blocajului pancreato-biliar. De fapt, ca și în cazurile generale, și la gravide pancreatita acută este cea mai frecventă complicație post-procedurală. Cu toate acestea, mortalitatea fetală, cât și maternă în urma dezvoltării complicațiilor coledocolitiază nu este frecventă. Într-o rată înaltă se constată recurența simptomelor: 58 – 72% și rămân frecvente spitalizările repetate [4, 48, 54, 55].

CONCLUZII

Intervențiile retrograde endoscopice pe caile biliare și pancreatice în sarcină, indiferent de tehnica aleasă: radiantă (CPGRE) sau non-radiantă sunt metode sigure și de elecție pentru abordarea pacientelor gravide ce necesită decompresia de căi biliare și pancreatice. Nu este demonstrat efectul nociv al dozei de radiație la care este expus fătul pe durata procedurii. Rămâne în discuție efectul pe termen lung al CPGRE, la moment în literatura de specialitate nefiind date suficiente și statistic semnificative pentru a exprima teorii stricte la acest subiect. Alternativă menajanta pentru gravide a CPGRE clasice este intervenția retrogradă endoscopică pe căile pancreato-biliare în două etape, prima etapă fiind direct dependentă de factorul profesional, amplasarea stenturilor în căile biliare fără control imagistic fiind dificilă. Complicațiile post-procedurale au fost demonstrate independente de tipul de procedură ales.

BIBLIOGRAFIE

1. Azab M, Bharadwaj S, Jayaraj M, Hong AS, Solaimani P, Mubder M, Yeom H, Yoo JW, Volk ML. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol.* 2019;25(6):341-354.
2. Neuhaus H. Choledocholithiasis in pregnancy: When and how to perform ERCP? *Endosc Int Open.* 2020;8(10):E1508-E1510.
3. Swisher SG, Schmit PJ, Hunt KK, Hiyama DT, Ben-nion RS, Swisher EM, Thompson JE. Biliary disease

- during pregnancy. *Am J Surg.* 1994;168(6):576-9; discussion 580-1.
4. Chan CH, Enns RA. ERCP in the management of choledocholithiasis in pregnancy. *CurrGastroenterol Rep.* 2012;14(6):504-10.
 5. Ferreira AC, Fo FM, Mauad FM, Gadelha A, Spara P, Filho IJ. Clinical and ultrasonographic risk factors associated with asymptomatic gallstones in women. *Radiol Bras.* 2004;37(2):77-82.
 6. Konduk BT, Bayraktar O. Efficacy and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy: A high-volume study with long-term follow-up. *Turk J Gastroenterol.* 2019;30(9):811-816.
 7. Cappell MS, Stavropoulos SN, Friedel D. Systematic review of safety and efficacy of therapeutic endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography during pregnancy including studies of radiation-free therapeutic endoscopic-retrograde-cholangiopancreatography. *World J Gastrointest Endosc.* 2018;10(10):308-321.
 8. Chamberlain SL, Croagh D. Managing choledocholithiasis in pregnancy: a novel approach. *BMJ Case Rep.* 2020;13(3):e232955.
 9. Tham TC, Vandervoort J, Wong RC, Montes H, Roston AD, Slivka A, Ferrari AP, Lichtenstein DR, Van Dam J, Nawfel RD, Soetikno R, Carr-Locke DL. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(2):308-11.
 10. Samara ET, Stratakis J, EneleMelono JM, Mouzas IA, Perisinakis K, Damilakis J. Therapeutic ERCP and pregnancy: is the radiation risk for the conceptus trivial? *Gastrointest Endosc.* 2009;69(4):824-31.
 11. Ihan M, İlhan G, Gök AFK, Günay K, Ertekin C. The course and outcomes of complicated gallstone disease in pregnancy: Experience of a tertiary center. *Turk J Obstet Gynecol.* 2016;13(4):178-182.
 12. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ, Lehman GA, Hawes RH, Agrawal RM, Ashok PS, Ravi TJ, Cunningham JT, Troiano F. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(8):1263-7.
 13. Ferreira LE, Baron TH. Comparison of safety and efficacy of ERCP performed with the patient in supine and prone positions. *Gastrointest Endosc.* 2008;67(7):1037-43.
 14. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;306(2):R91-101.
 15. ASGE Standard of Practice Committee, Shergill AK, Ben-Menachem T, Chandrasekhara V, Chathadi K, Decker GA, Evans JA, Early DS, Fanelli RD, Fisher DA, Foley KQ, Fukami N, Hwang JH, Jain R, Jue TL, Khan KM, Lightdale J, Pasha SF, Sharaf RN, Dominitz JA, Cash BD. Guidelines for endoscopy in pregnant and lactating women. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(1):18-24.
 16. Baillie J, Cairns SR, Putman WS, Cotton PB. Endoscopic management of choledocholithiasis during pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171(1):1-4.
 17. Binmoeller KF, Katon RM. Needle knife papillotomy for an impacted common bile duct stone during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 1990;36(6):607-9.
 18. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion. Number 299, September 2004 (replaces No. 158, September 1995). Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;104(3):647-51.
 19. Sethi S, Thosani N, Banerjee S. Radiation-free ERCP in pregnancy: A „Sound” approach to leaving no stone unturned. *Dig Dis Sci.* 2015;60(9):2604-7.
 20. Daas AY, Agha A, Pinkas H, Mamel J, Brady PG. ERCP in pregnancy: is it safe? *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2009;5(12):851-5.
 21. Campbell N, Sparrow K, Fortier M, Ponich T. Practical radiation safety and protection for the endoscopist during ERCP. *Gastrointest Endosc.* 2002;55(4):552-7.
 22. Laudanno O, Garrido J, Ahumarán G, Gollo P, Khoury M. Long-term follow-up after fetal radiation exposure during endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Endosc Int Open.* 2020;8(12):E1909-E1914.
 23. Streffer C, Shore R, Konermann G, Meadows A, Uma Devi P, Preston Withers J, Holm LE, Stather J, Mabuchi K, H R. Biological effects after prenatal irradiation (embryo and fetus). A report of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP.* 2003;33(1-2):5-206
 24. Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO, Pajewski TN, Mullick T, Isin G, Agarwal S, Yeaton P. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc.* 2004;60(2):287-92.
 25. Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Rockey DC. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 1):453-61.
 26. Fine S, Beirne J, Delgi-Esposti S, Habr F. Continued evidence for safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *World J Gastrointest Endosc.* 2014;6(8):352-8.
 27. Gupta R, Tandan M, Lakhtakia S, Santosh D, Rao GV, Reddy DN. Safety of therapeutic ERCP in pregnancy — an Indian experience. *Indian J Gastroenterol.* 2005;24(4):161-3.
 28. García-Cano J, Pérez-Miranda M, Pérez-Roldán F, González-Carro P, González-Huix F, Rodríguez-Ramos C, Naranjo A, González-Martín JÁ, de la Serna C. ERCP during pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig.* 2012;104(2):53-8.
 29. Shelton J, Linder JD, Rivera-Alsina ME, Tarnasky PR. Commitment, confirmation, and clearance: new techniques for nonradiation ERCP during pregnancy (with videos). *GastrointestEndosc.* 2008;67(2):364-8.

30. Tiwari P, Khan AS, Nass JP, Rivera, ER, Romero RV, Antillon MR, Roy KP. ERCP in pregnancy: A systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2011;73(4S):392-3.
31. Magno-Pereira V, Moutinho-Ribeiro P, Macedo G. Demystifying endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;219:35-39
32. Akcakaya A, Ozkan OV, Okan I, Kocaman O, Sahin M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy without radiation. *World J Gastroenterol.* 2009;15(29):3649-52.
33. Kirkinen P, Partanen K, Vainio P, Ryyänen M. MRI in obstetrics: a supplementary method for ultrasonography. *Ann Med.* 1996;28(2):131-6.
34. Fishman DS, Tarnasky PR, Patel SN, Raijman I. Management of pancreaticobiliary disease using a new intra-ductal endoscope: the Texas experience. *World J Gastroenterol.* 2009;15(11):1353-8.
35. Girotra M, Jani N. Role of endoscopic ultrasound/ SpyScope in diagnosis and treatment of choledocholithiasis in pregnancy. *World J Gastroenterol.* 2010;16(28):3601-2.
36. Singla V, Arora A, Tyagi P, Sharma P, Bansal N, Kumar A. Failed common bile duct cannulation during pregnancy: Rescue with endoscopic ultrasound guided rendezvous procedure. *Endosc Ultrasound.* 2016;5(3):201-5.
37. Shah JN, Bhat YM, Hamerski CM, Kane SD, Binmoeller KF. Feasibility of nonradiation EUS-based ERCP in patients with uncomplicated choledocholithiasis (with video). *Gastrointest Endosc.* 2016;84(5):764-769.
38. Pasquale L, Caserta L, Rispo A, Biondi V, Rossi M, Ciccarelli A, Raffa M, Bevilacqua G. Endoscopic management of symptomatic choledocholithiasis in pregnancy without the use of radiations. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2007;11(5):343-6.
39. Li S, Dargavel C, Muradali D, May GR, Mosko JD. Real-time transabdominal ultrasound-guided ERCP is feasible and effective in pregnancy: a case series. *Endosc Int Open.* 2020;8(10):E1504-E1507.
40. Arce-Liévano E, Del Río-Suárez I, Valenzuela-Salazar C, Délano-Alonso R, Bada-Yllán O, Herrera-Esquível JJ, Moreno-Portillo M. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography results for the treatment of symptomatic choledocholithiasis in pregnant patients: A recent experience at a secondary care hospital in Mexico City. *Rev Gastroenterol Mex.* 2021;86(1):21-27.
41. Park ET. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy: Really guarantee to safety? *Gut Liver.* 2015;9(5):569-70.
42. Lee JJ, Lee SK, Kim SH, Kim GH, Park DH, Lee S, Seo D, Kim MH. Efficacy and safety of pancreatobiliary endoscopic procedures during pregnancy. *Gut Liver.* 2015;9(5):672-8.
43. Smith I, Gaidhane M, Goode A, Kahaleh M. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy: Fluoroscopy time and fetal exposure, does it matter? *World J Gastrointest Endosc.* 2013;5(4):148-53.
44. Simmons DC, Tarnasky PR, Rivera-Alsina ME, Lopez JF, Edman CD. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in pregnancy without the use of radiation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1467-9.
45. Mali P. Pancreatitis in pregnancy: etiology, diagnosis, treatment, and outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2016;15(4):434-8.
46. Inamdar S, Berzin TM, Sejjal DV, Pleskow DK, Chuttani R, Sawhney MS, Trindade AJ. Pregnancy is a risk factor for pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography in a National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):107-14.
47. Ersoz G, Turan I, Tekin F, Ozutemiz O, Tekesin O. Nonradiation ERCP with endoscopic biliary sphincterotomy plus papillary balloon dilation for the treatment of choledocholithiasis during pregnancy. *Surg Endosc.* 2016;30(1):222-8.
48. Yang J, Zhang X, Zhang X. Therapeutic efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography among pregnant women with severe acute biliary pancreatitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013;23(5):437-40.
49. Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E, Armstrong L, Tang L, Sreenarasimhaiah J, Lara LF, Rockey DC. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(3 Pt 1):453-61.
50. Bani Hani MN, Bani-Hani KE, Rashdan A, AlWaqfi NR, Heis HA, Al-Manasra AR. Safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography during pregnancy. *ANZ J Surg.* 2009;79(1-2):23-6.
51. Barthel JS, Chowdhury T, Miedema BW. Endoscopic sphincterotomy for the treatment of gallstone pancreatitis during pregnancy. *Surg Endosc.* 1998;12(5):394-9.
52. Ludvigsson JF, Lebowitz B, Ekblom A, Kiran RP, Green PH, Höijer J, Stephansson O. Outcomes of pregnancies for women undergoing endoscopy while they were pregnant: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology.* 2017;152(3):554-563.e9.
53. Sharma SS, Maharshi S. Two stage endoscopic approach for management of choledocholithiasis during pregnancy. *J Gastrointest Liver Dis.* 2008;17(2):183-5.
54. Swisher SG, Hunt KK, Schmit PJ, Hiyama DT, Bennion RS, Thompson JE. Management of pancreatitis complicating pregnancy. *Am Surg.* 1994;60(10):759-62.
55. Dixon NP, Faddis DM, Silberman H. Aggressive management of cholecystitis during pregnancy. *Am J Surg.* 1987;154(3):292-4.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare nr. 20.80009.8007.11 "Patologia chirurgicală și trauma la gravide și postpartum: optimizarea strategiei managementului în diagnostic și tratament"

ANA MIȘINA , V.PETROVICI

ADENOMIOZA CHISTICĂ INTRAUTERINĂ

¹Secția ginecologie chirurgicală,
²Secția patomorfologie, IMSP IMC, Chișinău, Moldova

SUMMARY

INTRAUTERINE CYSTIC ADENOMYOSIS

The authors described a rare variant of adenomyosis — intrauterine cystic adenomyosis. A review of the literature on the frequency, classification, features of diagnosis and surgical treatment of cystic adenomyosis is presented.

Key word: cystic adenomyosis • adenomyosis • adenomyoma • intrauterine

REZUMAT

ADENOMIOZA CHISTICĂ INTRAUTERINĂ

Autorii au descris o variantă rară a adenomiozei — adenomioza chistică intrauterină. Este prezentată o trecere în revistă a literaturii privind frecvența, clasificarea, caracteristicile diagnosticului și tratamentul chirurgical al adenomiozei chistice.

Cuvinte cheie: adenomioză chistică • adenomioză • adenomiom • intrauterin

INTRODUCERE

Adenomioza este o patologie frecventă la femeile de vârstă reproductivă, pentru care este caracteristică infiltrarea miometrului cu țesut endometrial care conține glande și stromă [1]. Focarele de adenomioză sunt înconjugate de miometru hipertrofiat și hiperplaziat și cea mai frecventă variantă este adenomioza difuză, ectopii <5mm și ca regulă se întâlnește la pacientele în vârstă mai mare de 30 de ani [2].

Adenomioza chistică intrauterină (ACIU) se referă la un tip special de endometrioză uterină (adenomioză) și este prezentată în literatură ca cazuri clinice separate [2-15] sau serii mici de cazuri [16-19]. ACIU localizată în cavitatea uterină este o variantă rară și doar observații sporadice ale acestei patologii au fost publicate în literatură [3, 14, 15, 17]. Având în vedere raritatea acestei patologii, vă prezentăm cazuistica personală al ACIU.

DESCRIEREA CAZULUI CLINIC

Pacienta S., 42 ani a fost internată pentru tratament chirurgical cu dureri în regiunea inferioară al abdomenului timp de mai mulți ani. La examenul USG – uterul 81x54x77 mm, mărit din cauza endometriozei gr. II. M-eco — 10 mm. În cavitatea uterină se depistează o formațiune chistică cu conținut neomogen cu caracter endometrioid 55x47 mm. În ovarul drept o formațiune lichidiană Ø 37 mm, neomogenă. Din anamneză:

menarha de la 14 ani, câte 4 zile, regulate, abundente, nedureroase. N-3, A-3, Gr.-6.

Anamneza somatică: gastrită cronică. La internare starea satisfăcătoare. Pielea curată, pal-roză. PS – 78 bătăi/min. TA 110/70 mmHg. M=80 kg, h -178 cm, BMI – 25.2 kg/m². Limba umedă, curată. Abdomenul moale, participă la respirație, indolor la palpate. Ficatul, splina nu se palpează. Micțiunea liberă.

P.V.: Organele genitale externe corect dezvoltate. Vaginel liber. Colul uterin – curat. Uterul mărit în dimensiuni până la 12 săptămâni, mobil, sensibil la palpate. Fornixurile indolore. Eliminări – seroase.

Cu diagnosticul: suspexție la adenomioză chistică intrauterină, pacienta se pregătește pentru intervenție chirurgicală.

Analiza sângelui: Hb-134 g/l, Er.-4.5x10⁹/l, L-6.6x10⁹/l, Tr.-253x10⁹/l, Ns – 3%, Segm.- 53%, Eoz. – 3%, Limf. – 37%, Mon. – 4%, VSH – 3. Coagulograma: înc. 3'00", sfârș. 3'40". Protrombina 80%, Fibrinogenul 2.4 g/l. Bilirubina 36.9 mg/dL, AlAT 22.3 Un/L, AsAT 23.7 Un/L, glucoza 5 mg/dL.

În condiții aseptice, sub anestezie epidurală a fost efectuată operația: Laparotomie Phannenstiel. Histerectomie subtotală cu anexele bilateral. În timpul intervenției s-a depistat: uterul mărit la 12-13 săpt. de sarcină din contul unei formațiuni tumorale intracavitară din corpul uterin de consistență moale. Ovarul bilateral macroscopic schimbate, intim aderente de corpul uterin. După înlăturarea uterului cu anexele s-a deschis cavi-

tea preparatului înlăturat unde s-au depistat în regiunea fundică a uterului două formațiuni chistice, endometriale de 5x6 cm. După incizia peretelui uterin anterior din cavitate prolabează o formațiune chistică cu suprafața netedă și lucioasă (Fig. 1), la incizia formațiunii –



Fig.1. Macropreparatul uterului înlăturat cu adenomioză chistică intrauterină (→)

La examenul de control peste 13 luni – pacienta asimptomatică, după datele examenului USG transvaginal careva patologie nu s-a constatat.

DISCUȚII

În anul 1908 Cullen TS. pentru prima dată a descris apariția formațiunilor chistice căptușite cu endometru în stratul submucos al uterului la pacientele cu adenomioză. În 1990, Parulekar SV. a prezentat pentru prima dată observația de ACIU (Ø 10cm) la o pacientă de 36 de ani, iar în 1996 Tamura M. a descris această patologie la o adolescentă de 16 ani [17, 20]. În literatura de specialitate anglo-saxonă, ACIU apare în diverse variante terminologice: „cystic adenomyoma” [6, 8, 10, 13, 16, 18, 19], „adenomyotic cyst” [2, 5, 7, 21] și „cystic adenomyosis” [4, 9, 11, 12, 15, 17, 20, 22].

Până în prezent, este unanim acceptat să se evalueze două tipuri de ACIU: juvenile [5, 6, 8, 10, 13, 16, 18, 19] și mature [2, 3, 7, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 19]. Chun SS. și coaut. [6] au propus criteriile pentru tipul juvenil de ACIU: (1) dismenoree severă în decurs de 5 ani de la menarha sau vârsta <18 ani; (2) fără antecedente de intervenții la nivelul uterului (chiuretaj, naștere, miomectomie etc.); (3) diametrul cavității chistice ≥5 mm. Tipul matur de ACIU se caracterizează prin: vârsta pacienților >30 de ani și antecedente de intervenții chirurgicale uterine (întreruperea sarcinii, chiuretaj diagnostic al cavității uterine, operație cezariană) [9, 17]. Potrivit lui Kerbage Y. și coaut. (2022), care au descris cele mai numeroase serii de pacienți cu ACIU (n=18), au observat și alte localizări ale endometriozei pelvine, inclusiv endometriome ovariene

conținut lichidian de culoarea „ciocolatei”. La examenul histologic: ACIU, structuri glandulare endometriale chistic dilatate (Fig.2).

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Externată la a 6 zi postoperator în stare satisfăcătoare.

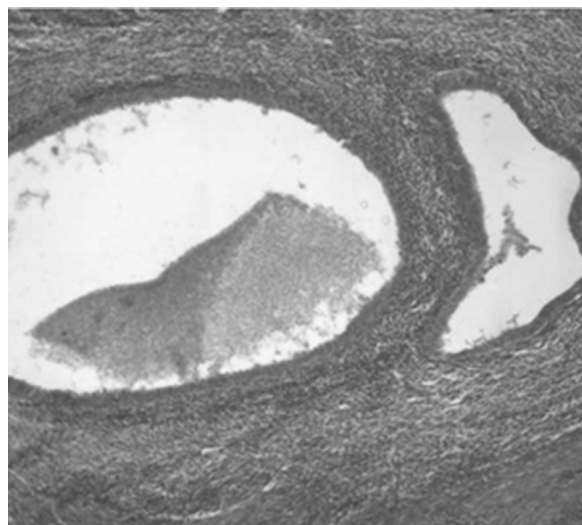


Fig.2. Adenomioză glandular-chistică a uterului. Structuri glandulare endometriale chistic dilatate (colorație H&E, x100)

(16.6%), focare de endometrioza în septul recto-vaginal (16.6%), ligamentul utero-sacral (11.1%), spațiul vezico-uterin (5.55%) și focare superficiale (5.55%) [19].

Tabloul clinic al ACIU este similar cu cel al adenomiozei tipice și, odată cu progresarea patologiei, se manifestă prin dismenoree severă, hipermenoree, menoragie și durere pelvină cronică [2-20]. Un număr de studii indică un conținut crescut de oncomarker CA-125 în ACIU care a variat de la 38 la 1212 U/mL [2-4, 12, 16, 17]. În perioada postoperatorie după îndepărtarea ACIU, a fost observată normalizarea CA-125 [3, 12, 16].

Metodele contemporane imagistice se folosesc pe scară largă în diagnosticul adenomiozei, însă în cazul ACIU probabilitatea interpretării incorecte crește semnificativ în favoarea anomaliilor Mulleriene (corn uterin rudimentar, uter bicorporal), endometriome ovariene, miom uterin cu degenerație chistică [3, 7, 8, 10, 11, 16-18]. După datele USG 2D și 3D, ACIU se vizualizează ca o formațiune chistică de formă ovală cu conținut lichid hipocogen. Formațiunea chistică este separată de miometru de la cavitatea uterină normală și este situată în peretele uterin îngroșat [2, 3, 7, 9, 10, 12, 16, 18, 19]. În cazul tomografiei computerizate (TC), ACIU este vizualizată ca o formațiune chistică [5]. Cu imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), ACIU este definită ca formațiuni chistice cu contururi clare și conținut hemoragic, hiperintense pe T1W și T2W [2, 3, 6-8, 11, 13, 16, 18, 19]. Se determină și hipertrofia miometrului în jurul formațiunii chistice și inelul hemosederin din interiorul ACIU [5, 7].

Dimensiunile ACIU au variat într-o gamă destul de largă și au fost de la 2 la 5.5 cm [2, 5-8, 10-13, 15, 16, 18, 19],

dar în același timp sunt descrise și ACIU gigantice, ajungând 8-10 cm [3, 9]. În funcție de localizare, ACIU au fost distribuite astfel: peretele anterior al uterului [7, 10, 14], peretele posterior al uterului [2, 3, 9, 15, 18], peretele lateral [15, 16], peretele lateral al uterului cu implicarea ligamentului lat al uterului [18], partea fundică, unghiul uterin [5, 11, 12, 16, 18]. Conform localizării și complexității leziunii Brosens I. și coaut. (2015) au clasificat ACIU în următoarele categorii: tip A1 — submucoasă sau intramurală; A2 — formațiuni intracavitare chistice; B1 — ACIU subseroasă; B2 — ACIU cu creștere exofită; C — cuprinde mase asemănătoare uterului [20].

Tratamentul medicamentos care vizează suprimarea funcției menstruale (contraceptive orale, analogi GhRH) și utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene asigură ameliorarea temporară și parțială a durerii [3, 5, 6, 12, 15, 16, 18, 19]. În același timp, se consideră adecvată utilizarea analogilor GhRH [2, 12, 14, 19] sau a contraceptivelor orale [5, 13, 16, 17, 19] după ablația chirurgicală al ACIU.

Alegerea metodei de tratament chirurgical al ACIU depinde de vârsta pacienților, severitatea simptomelor, dimensiunea și localizare [20]. Intervențiile chirurgicale organomenajante pentru ACIU la adolescenți și femeile de vârstă reproductivă sunt considerate cea mai optimă metodă de tratament și opțiunile lor includ: excizia laparoscopică al ACIU [2, 6, 8-12, 18, 19], utilizarea unui complex robotic [18], rezecție histeroscopică al ACIU [3, 4, 14, 17, 19] și excizia ACIU prin laparotomie [5, 7, 17]. La efectuarea exciziei laparoscopice al ACIU, în cazul suspiciunii de deschidere a cavității uterine, se efectuează un test cu albastru de metilen sau se efectuează intervenții ulterioare în combinație cu histeroscopia [19]. La pacientele care nu doresc să-și păstreze funcția reproductivă și sunt în menopauză se efectuează histerectomia [17].

Ca alternativă la tratamentul chirurgical, literatura descrie cazuri sporadice de tratament al ACIU folosind metode de ablație fizico-chimică. Așa, Zhou XJ. și coaut. (2020) au prezentat rezultatele utilizării ultrasunetelor focalizate de mare intensitate (HIFU) la patru paciente cu ACIU și urmărirea timp de șase luni a arătat o regresie completă a dismenoreei, ceea ce a permis autorilor să formuleze concluzii preliminare despre avantajele clare ale acestei metode: non-invazivitate, siguranță, eficacitate și tolerabilitate bună [15]. În același timp, Minelli F. și coaut. (2021) au publicat un rezultat pozitiv al tratamentului ACIU juvenile la o pacientă de 19 ani cu folosirea scleroterapiei cu alcool 96% [13].

Macroscopic, ACIU sunt reprezentate de formațiuni chistice care conțin un lichid asemănător ciocolatei [2, 5, 8-11, 17-19] iar suprafața interioară este similară cu endometriomul ovarian [6]. Examenul histopatologic al ACIU s-a prezentat ca o formațiune chistică acoperită în interior cu glande endometriale și prezența macrofagelor care fagocitează hemosiderină [2, 4-7, 9-12, 14, 17-19]. Literatura anglo-saxonă descrie cazuri izolate

de transformare malignă al ACIU cu dezvoltarea carcinomului cu celule clare [21, 22].

La evaluarea rezultatelor la distanță ale tratamentului chirurgical al ACIU, în majoritatea rapoartelor s-a observat o regresie completă [7, 11, 16, 19] sau semnificativă a dismenoreei și a durerii pelvine [6, 8, 13]. Mai mult ca atât, în seria de observații al ACIU descrisă de Kerbage Y. și coaut. (2022) sarcina a apărut în 38.9% din cazuri după tratamentul chirurgical al ACIU [19].

CONCLUZII

Adenomioza chistică este o patologie orfană, cu un diagnostic preoperator corect destul de dificil. Tratamentul conservativ cu utilizarea medicamentelor hormonale nu este eficient. Alegerea tratamentului chirurgical trebuie să se bazeze pe vârsta pacienților, severitatea simptomelor, dimensiunea și localizarea adenomiozei chistice.

BIBLIOGRAFIE

1. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, Maignien C, Maitrot-Mantelet L, Bordonne C, Plu Bureau G, Chapron C. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(10):102228.
2. Cucinella G, Billone V, Pitruzzella I, Lo Monte AI, Palumbo VD, Perino A. Adenomyotic cyst in a 25-year-old woman: case report. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013;20(6):894-8.
3. Pontrelli G, Bounous VE, Scarperi S, Minelli L, Di Spiezio Sardo A, Florio P. Rare case of giant cystic adenomyoma mimicking a uterine malformation, diagnosed and treated by hysteroscopy. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(8):1300-1304.
4. Sun W, Guo X, Zhu L, Fei X, Zhang Z, Li D. Hysteroscopic treatment of a uterine cystic adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(3):374-375.
5. Ho ML, Ratts V, Merritt D. Adenomyotic cyst in an adolescent girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(3):e33-8.
6. Chun SS, Hong DG, Seong WJ, Choi MH, Lee TH. Juvenile cystic adenomyoma in a 19-year-old woman: a case report with a proposal for new diagnostic criteria. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2011;21(8):771-4.
7. Kamio M, Taguchi S, Oki T, Tsuji T, Iwamoto I, Yoshinaga M, Douchi T. Isolated adenomyotic cyst associated with severe dysmenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(3):388-91.
8. Protopapas A, Kypriotis K, Chatzipapas I, Kathopolis N, Sotiropoulou M, Michala L. Juvenile cystic adenomyoma vs blind uterine horn: Challenges in the diagnosis and surgical management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(6):735-738.

9. Li C, Xu Y, Cong L. Laparoscopic treatment of a large cystic adenomyosis of the uterus: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2020;71:179-182.
10. Strelec M, Banović M, Banović V, Sirovec A. Juvenile cystic adenomyoma mimicking a Mullerian uterine anomaly successfully treated by laparoscopic excision. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(2):265-266.
11. Koukoura O, Kapsalaki E, Daponte A, Pistofidis G. Laparoscopic treatment of a large uterine cystic adenomyosis in a young patient. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015210358.
12. Zhao CZ, Wang B, Zhong CY, Lu ST, Lei L. Management of uterine cystic adenomyosis by laparoscopic surgery: case report. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):263.
13. Minelli F, Agostini A, Siles P, Gnisci A, Pivano A. Treatment of juvenile cystic adenomyoma by sclerotherapy with alcohol instillation: A case report. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(6):102081.
14. Yin W, Zhang J, Xu L, Luo L. Intrauterine endometrial cyst after low uterine incision: A case report with literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(15):e0376.
15. Zhou XJ, Zhao ZM, Liu P, Zhao CY, Lin YJ, Liu Y, Wang M, Tian C, Li HY, Hou CX, Li XM, Zhao ZY, Zhou YJ. Efficacy of high intensity focused ultrasound treatment for cystic adenomyosis: a report of four cases. *Ann Palliat Med.* 2020;9(6):3742-3749.
16. Arya S, Burks HR. Juvenile cystic adenomyoma, a rare diagnostic challenge: Case Reports and literature review. *F S Rep.* 2021;2(2):166-171.
17. Fan YY, Liu YN, Li J, Fu Y. Intrauterine cystic adenomyosis: Report of two cases. *World J Clin Cases.* 2019;7(5):676-683.
18. Said MR, Afaneh H, Zaghmout O, Moses K, Young OJ, Abuzeid MI. Minimally invasive management of juvenile cystic adenomyoma: report of three cases. *Facts Views Vis Obgyn.* 2021;13(3):267-272.
19. Kerbage Y, Dericquebourg S, Collinet P, Verpillat P, Giraudet G, Rubod C. Cystic adenomyoma surgery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2022;51(3):102313.
20. Brosens I, Gordts S, Habiba M, Benagiano G. Uterine cystic adenomyosis: a disease of younger women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015;28(6):420-426.
21. Baba A, Yamazoe S, Dogru M, Ogawa M, Takamatsu K, Miyachi J. Clear cell adenocarcinoma arising from adenomyotic cyst: A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(2):217-223.
22. Gomez NF, Still MA, Akki AS, Carbajal-Mamani SL, Cardenas-Goicoechea J. Uterine clear cell carcinoma arising from cystic adenomyosis: a case report. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(7):1175-1177.

ANA MIȘINA

CHIST EPIDERMOID HEMORAGIC A LABIEI MICI

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova*

REZUMAT

CHIST EPIDERMOID HEMORAGIC A LABIEI MICI

Autorul prezintă o observație clinică a unui chist epidermoid al vulvei cu o localizare rară — labiile mici și o complicație extrem de rară hemoragie în cavitatea chistului. Se face o trecere în revistă narativă a literaturii despre această patologie.

Cuvinte cheie: vulva · chist epidermoid · labiile mici

SUMMARY

HEMORRHAGIC EPIDERMOID CYST OF THE LABIA MINORA

The author presents a clinical observation of an epidermoid cyst of the vulva with a rare localization — the labia minora and an extremely rare complication — bleeding into the cyst cavity. A narrative review of the literature on this pathology is given.

Keywords: vulva · epidermal cyst · labium minus

INTRODUCERE

Chistul epidermoid (chistul epidermal) – formațiune cavitară, partea internă a căreia este tapetată cu epitelu scuamos stratificat și conținutul lui este reprezentat prin resturi de cheratină (debris) [1, 2]. Chistul epidermoid (CE) în regiunea organelor genitale feminine este un fenomen destul de rar și în literatura de specialitate se întâlnesc doar publicații sporadic referitor la această patologie ca cazuri clinice unice [3-11] sau serii mici de paciente [12, 13].

Cea mai frecventă localizare a CE în regiunea organelor genitale externe sunt clitorul și labiile genitale mari [2-7, 12, 13]. În unele cazuri de CE de localizare diferită se observă complicații, cum ar fi: inflamații, rupturi de chisturi, ulcerații, acumulare de pigment (melanină) [14]. În același timp, în literatura anglo-saxonă este publicată doar o singură observație a localizării CE pe labiile mici [11] și un raport de sângerare intrachistică în CE al perineului [8]. Având în vedere raritatea localizării naturii complicației, vă prezentăm propria noastră observație clinică — CE hemoragic a labiei genitale mici.



Fig.1. Formațiune de volum pe picioruș a labiei genitale mici

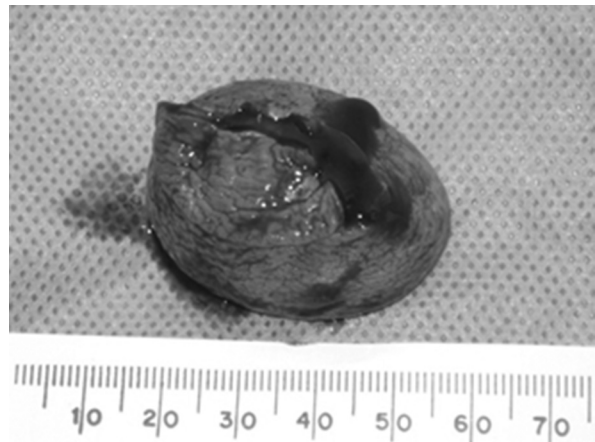


Fig.2. Macropreparatul formațiunii tumorale în-lăturate în secțiune – cavitatea conține lichid hemoragic

DESCRIEREA CAZULUI CLINIC

Pacienta de 51 de ani (G3,P2) s-a adresat cu acuze la prezența unei formațiuni indolore în regiunea vulvei care a fost observată de pacientă pe parcursul a câtorva ani care s-a mărit în timpul ultimilor două-trei luni.

La examinarea (Fig. 1): pe labia mică dreaptă se determină o formațiune tumorală pe picioruș, mobilă, de o consistență elastică. Tegumentele de pe suprafața formațiunii nu sunt schimbate. Ganglionii limfatici inghinali nu se palpează. La examenul ultrasonografic: formațiune chistică, hipocogenă cu incluziuni hiperecogene. Indicii de laborator sunt în limitele normei.

Sub anestezie generală a fost efectuată excizia formațiunii tumorale de pe labia mică dreaptă cu coagulare monopolară la baza formațiunii. În secțiune macropreparatul prezintă o formațiune chistică cu conținut hemoragic și resturi de keratină (debris). La examenul histologic: suprafața interioară a formațiunii chistice este acoperită cu epiteliu scuamos stratificat cu fragmente de keratină exfoliante în lumenul chistului (chist epidermoid).

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, externată la a treia zi postoperator. Examenul de control peste paisprezece luni – pacienta este asimptomatică.

DISCUȚII

Chisturile epidermoide sunt formațiuni care apar în rezultatul implantării elementelor epidermale în dermă și au o creștere lentă și sunt situate în piele sau țesutul subcutanat [14]. Preponderent CE se localizează în regiunea feței, scalp, gât și trunchi [4, 8, 11, 14].

CE din regiunea vulvei și perineului apar în marea majoritate la pacientele adulte [3, 5-9, 11-13], totodată, însă, în literatură sunt prezentate date unice de CE la adolescente [10]. De regulă CE apar după traumă și intervenții chirurgicale din regiunea organelor genitale externe (nașterile, epiziotomiile, pirsingul, circumcizia feminină [1, 2, 6-8, 10, 12]. Cu toate acestea, în literatura de specialitate există CE primare a vulvei și perineului la pacientele fără factorii declanșatori mai sus menționați [3-5, 10, 11, 13].

De regulă, CE la nivelul vulvei la femei sunt reprezentate de formațiuni unice [3, 5-8, 10-13] și au fost publicate observații sporadice ale CE multiple [9]. În majoritatea cazurilor, CE sunt mici (≈ 5 mm) [2, 9] și, cu toate acestea, în literatură sunt prezentate cazuri ale CE mari și gigantice (până la 8-18 cm) [5-8, 10, 12].

La ultrasonografie, CE sunt caracterizate ca formațiuni hipogene, lichidiene cu un contur clar, fără semnal Doppler [5, 8, 12]. Conform tomografiei computerizate (TC), CE sunt vizualizate ca o formațiune lichidiană [3]. În imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), CE sunt vizualizate ca formațiuni chistice cu contururi clare, cu un semnal scăzut la T1W și un semnal ridicat la T2W, precum și absența acumulării de contrast [4, 5, 8, 10]. Potrivit autorilor, avantajele IRM sunt în capacita-

tea de a determina localizarea exactă și extinderea CE, precum și relația cu țesuturile adiacente, ceea ce permite planificarea corectă a intervenției chirurgicale [5, 10]. CE vulvare de dimensiuni mici și asimptomatice (fără durere, semne de inflamație) nu necesită intervenție chirurgicală [10]. Pentru CE mari și gigantice, singura opțiune de tratament este excizia totală a masei urmată de examen histopatologic pentru diagnostic diferențial cu alte formațiuni chistice vulvare [6, 10, 12]. Atunci când se efectuează intervenții chirurgicale pentru CE a vulvei și perineului, este necesar să se respecte următoarele principii: (1) îndepărtarea completă a CE; (2) să evalueze riscurile unei posibile sângerări intraoperatorii în timpul disecției din țesuturile din jur; (3) oferirea unui rezultat cosmetic [3, 5-7, 10-12]. Urmărirea pacienților în perioada postoperatorie tardivă după tratamentul chirurgical al CE a demonstrat absența recidivelor [3, 5-13].

Ca alternativă la tratamentul chirurgical clasic, Calderón-Castrat X. și coaut. (2016) au prezentat rezultatul utilizării laserului CO2 și extracției manuale a CE multiple în regiunea ambelor labii mari (\varnothing 2-5 mm, 50-60 CE pe fiecare parte). Autorii și-au exprimat opinia că această metodă este minim invazivă, sigură și bine tolerată. În plus, oferă rezultate cosmetice excelente și satisfacție înaltă a pacientelor [9].

Examenul histopatologic al CE: chistul constă dintr-un strat subțire de epiteliu scuamos stratificat cu resturi de keratină exfoliante în lumenul chistului [3-13]. În ciuda faptului că CE se referă la patologie benignă, există rapoarte în literatura de specialitate privind transformarea malignă cu dezvoltarea carcinomului cu celule scuamoase [15, 16].

CONCLUZII

Chisturile epidermoide la nivelul vulvei și perineului se caracterizează prin prezența unei formațiuni cu creștere lentă, nedureroasă și trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al formațiunilor de volum din această zonă, în special în prezența leziunilor și a intervențiilor chirurgicale în anamneză. Excizia chirurgicală a chisturilor epidermoide urmată de examen histopatologic este tratamentul de elecție unanim acceptat pentru această patologie.

BIBLIOGRAFIA

1. Aldrich ER, Pauls RN. Benign cysts of the vulva and vagina: A comprehensive review for the gynecologic surgeon. *Obstet Gynecol Surv.* 2021;76(2):101-107.
2. De Bortoli J, Chowdary P, Nikpoor P, Readman E. Clinical approach to vulvovaginal cysts and abscesses, a review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(4):388-396.
3. Davenport AP, Zimmerman CW, Hill BJ, Davis J. Symptomatic epidermoid cyst presenting as a pa-

- ravaginal mass. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2017;23(3):e12-e13.
- DiCarlo-Meacham AM, Dengler KL, Snitchler AN, Gruber DD. Clitoral epidermal inclusion cyst leading to anorgasmia: A case report and literature review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(3):321-323.
 - Yang WC, Huang WC, Yang JM, Lee FK. Successful management of a giant primary epidermoid cyst arising in the labia majora. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012;51(1):112-4.
 - Gudu W. Surgical management of a huge post-circumcision epidermoid cyst of the vulva presenting unusually in a postmenopausal woman: a case report. *J Med Case Rep.* 2018;12(1):230.
 - Kibar Ozturk M, Zindanci İ, Zemheri E, Çakır C. The largest epidermal cyst with vitiligo lesions following female genital mutilation: a case report and literature review. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27(4):211-213.
 - Nam G, Lee SR, Eum HR, Kim SH, Chae HD, Kim GJ. A huge hemorrhagic epidermoid cyst of the perineum with hypochoic semisolid ultrasonographic feature mimicking scar endometriosis. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(3):276.
 - Calderón-Castrat X, Santos-Durán JC, Román-Curto C, Fernández-López E. Carbon Dioxide Laser: A therapeutic approach for multiple vulvar epidermoid cysts. *Dermatol Surg.* 2016;42(2):264-7.
 - Karaman E, Çim N, Akdemir Z, Elçi E, Akdeniz H. Giant vulvar epidermoid cyst in an adolescent girl. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:942190.
 - Pehlivan M, Özbay PÖ, Temur M, Yılmaz Ö, Gümüş Z, Güzel A. Epidermal cyst in an unusual site: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2015;8C:114-6.
 - Mișina A., Rojnoveanu Gh., Mișin I., Petrovici V., Fuior-Bulhac L. Chisturile epidermoide a vulvei și perineului. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei (Științe Medicale).* 2016, no.3(52), p.105-110.
 - Mahmoudnejad N, Mohammadi Torbati P, Zadmehr A. Primary epidermoid cyst of the clitoris in adult female population: Three case reports and introducing a safe surgical approach. *Urol J.* 2020;18(3):343-346.
 - Nigam JS, Bharti JN, Nair V, Gargade CB, Deshpande AH, Dey B, Singh A. Epidermal cysts: A clinicopathological analysis with emphasis on unusual findings. *Int J Trichology.* 2017;9(3):108-112.
 - Sze S, Richmond I, Bickers A, Saha A. Squamous cell carcinoma arising from a vulval epidermal cyst. *J Obstet Gynaecol Res.* 2016;42(11):1623-1626.
 - Vale J, Pang Y, Kumpf A, Fitkin D, Drew S. Case report of squamous cell cancer arising in perineal epidermal inclusion cyst, presenting as rapidly enlarging and cavitating lesion. *Int J Surg Case Rep.* 2018;53:115-119.

ANA MIȘINA

LEIOMIOM AL LIGAMENTULUI ROTUND AL UTERULUI

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova*

SUMMARY

LEIOMYOMA OF THE ROUND UTERINE LIGAMENT

The author described a rather rare pathology — leiomyoma of the round ligament of the uterus. A review of the literature on the frequency, features of diagnosis and surgical treatment of leiomyomas of the round ligament of the uterus is presented.

Key words: leiomyoma • round uterine ligament • myomectomy

РЕЗЮМЕ

ЛЕЙОМИОМА КРУГЛОЙ СВЯЗКИ МАТКИ

Автором описана достаточно редкая патология – лейомиома круглой связки матки. Представлен обзор литературы по частоте, особенностям диагностики и хирургического лечения лейомиом круглой связки матки.

Ключевые слова: лейомиома • круглая связка матки • миомэктомия

INTRODUCERE

Tumorile ligamentului rotund al uterului sunt o patologie destul de rar întâlnită și în literatura anglo-saxonă sunt descrise ≈300 cazuri [1-3]. În structura neoplasmelor ligamentului rotund, leiomiomele (miome, fibroizi) ocupă primul loc [1-4]. Leiomiomele ligamentului uterin rotund (LLUR) apar în diferite porțiuni pe traiectul acestei formațiuni anatomice și se clasifică ca intraabdominale și extraabdominale (inghinale sau labiale) [1-3, 5-7].

De obicei, LLUR intraabdominale rămân asimptomatice pe parcurs îndelungat și se depistează la examen profilactic [1]. La examenul ginecologic și ultrasonografic diagnosticul diferențiat al LLUR de la leiomiomul uterin subseros și a formațiunilor ovariene solide prezintă unele dificultăți [1, 3, 8-11]. Ținând cont de raritatea relativă a acestei patologii, vă prezentăm propria noastră observație a LLUR intraabdominală din dreapta.

DESCRIEREA CAZULUI CLINIC

Pacienta de 29 ani (G2, P2) a fost spitalizată în secția ginecologie chirurgicală pentru intervenție chirurgicală planificată în legătură cu miom uterin subseros. Din anamneză se consideră bolnavă timp de ultimile 6-9 luni, când pentru prima dată au apărut dureri surde și o senzație de greutate, disconfort în regiunea suprapubiană mai mult pe dreapta. Pe parcursul ultimilor 3-5 zile durerile s-au intensificat, pentru cuparea lor a fost necesar de dublat administrarea spasmoliticelelor și analgeticelelor. Din anamneză: mensi de la 14 ani, câte 5 zile, regulate, moderate, indolore. La examenul vaginal: organele genitale externe dezvoltate corect. Colul uterin curat. Uterul mărit la 11-12 săptămâni din contul miomului uterin. Anexele nu se palpează. Eliminări vaginale – seroase. După datele examenului ultrasonografic transvaginal: uter 60x45x73 mm, M-eco 11 mm, omogen. Ovarul stâng 34x30 mm, ovarul drept 35x32

mm cu folicul 24 mm. Posterior de uter nodul miomatos 89x78 mm.

Cu anestezie generală a fost efectuată laparotomie Pfannenstiel. Miomectomie al ligamentului rotund dextra. Intraoperator s-a depistat: anexele bilaterale fără schimbări. Uterul de dimensiuni normale.

Din ligamentul rotund drept se vizualizează o tumoare dură, nodulară 9x8 cm, cu suprafața strălucitoare, puțin mobilă. S-a aplicat pensă pe picioruș și s-a înlăturat preparatul. Suturarea cu dexion. Durata operației 60 min. Hemoragia minimală. Perioada postoperatorie fără particularități. Macropreparatul înlăturat: formațiune solidă, în secțiune – de o culoare albicioasă, suprafața netedă (Fig. 1). La examenul histopatologic – leiomiom



Fig. 1. Macropreparatul tumorii ligamentului rotund înlăturate în secțiune

țesut conjunctiv și fibre musculare netede, ceea ce oferă o origine potențială pentru tumorile musculare netede, cum ar fi LLUR [12]. Principalul declanșator al dezvoltării leiomiomelor este estrogenul, iar rolul progesteronului este încă necunoscut [13].

LLUR prezintă o patologie destul de rar întâlnită și se manifestă preponderent la femeile premenopauzale de vârstă medie [5, 9, 10, 14] și destul de rar sunt descrise cazuri al apariției acestor tumori la pacientele postmenopauzale [2, 8, 12]. În același timp în literatura de specialitate sunt descrise șase cazuri de apariție a LLUR în timpul sarcinii [13, 15]. Salem Wehbe G. și coaut. (2017) au publicat un caz de LLUR la o pacientă de 40 de ani cu sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser [16].

De la jumătate până la două treimi din LLUR sunt localizate extraperitoneale [2, 5, 13], și mai frecvent este întâlnită din partea dreaptă, însă până acum nu există o explicație pentru acest fenomen [1, 3, 5-7, 10, 14]. Localizarea LLUR în regiunea intraperitoneală a ligamentului rotund stâng se întâlnește extrem de rar și în literatură este prezentat doar în cazuri unice [8, 11]. Ca excepție, Kan Ö. și coaut. (2017) au descris o variantă intermediară a LLUR care provine din segmentul extraperitoneal al ligamentului rotund al uterului din stânga și pătrunde în cavitatea abdominală prin inelul inghinal profund [9]. Ca regulă LLUR sunt prezentate ca tumori

fără mitoze și necroză. La examenul imunohistochimic: expresie citoplasmatică pozitivă (pronunțată, difuză) h-caldesmon și expresia nucleară pozitivă a receptorilor de estrogen în celulele tumorii (Fig. 2).

La examenul de control și examenul ultrasonografic – pacienta asimptomatică, date pentru recidivarea tumorii lipsesc.

DISCUȚII

Ligamentul rotund este o rămășiță a gubernaculului embrionar, care își are originea în coarnele uterine și trece prin canalul inghinal pentru a se atașa de labiile mari. Ligamentul rotund este compus în principal din

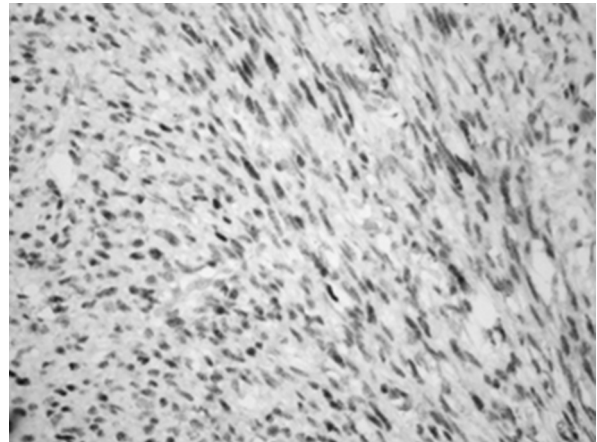


Fig. 2. Imunohistochimie: expresie pozitivă a receptorilor de estrogeni în celulele tumorii (DAB x400)

solitare, însă în literatura de specialitate se întâlnesc publicații și despre neoplasme multiple și bilaterale [1]. Dimensiunile maxime a LLUR intraperitoneale au variat de la 5 cm [8] până la 20 cm [3], iar pentru LLUR extraperitoneale acest indice a fost de la 4 până la 27.7 cm [2, 4, 15].

Simptomele legate de LLUR în marea majoritate depind de localizare, dimensiunile și viteza creșterii tumorii [1, 3, 9, 10]. În majoritatea cazurilor LLUR intraperitoneale sunt asimptomatice și se depistează incidental la examenul USG de rutină sau la intervențiile chirurgicale efectuate pentru alte maladii [1, 2]. În cazul LLUR de dimensiuni sporite principalul simptom sunt durerile pelviene cronice [3, 6, 8, 11], iar într-un șir de cazuri senzație de greutate și disconfort [2]. Durerile pelvine de scurtă durată și intensive apar în cazul complicațiilor LLUR – torziunea tumorii [10]. În cazul dimensiunilor considerabile a LLUR se determină mărirea abdomenului în volum și se apreciază formațiune palpabilă prin abdomen [3, 16]. Diagnosticul LLUR prezintă unele dificultăți, indiferent de localizarea lui [1, 5, 9, 11, 17]. Așa, în cazul localizării intraabdominale a LLUR aceste tumori sunt tractate ca formațiuni solide ale ovarului sau miome subseroase ale uterului [1, 3, 8-11]. În cazul LLUR extraperitoneale aceste formațiuni sunt tractate ca hernii inghinale ireductibile (incarcerate) sau limfadenopatii [2, 4, 5, 7, 9,

11-14, 17]. În cadrul diagnosticului diferențiat trebuie considerate și alte formațiuni tumorale a ligamentului rotund: chisturile mezoteleale, endometriome, leiomiiosarcome etc. [1, 4, 18, 19].

Într-un șir de rapoarte cu LLUR intraabdominal, markerii tumorali CA-125, CA 19-9, CEA au fost utilizați în diagnosticul preoperator, iar în majoritatea cazurilor acești indicatori se aflau în intervalul de referință [1, 6, 8, 10, 16]. Numai în publicația lui Kumari J. și coaut. (2016) s-a înregistrat o ușoară creștere a CA-125 (38,9 UI/ml) în cazul LLUR masiv intraabdominal [3].

Conform ultrasonografiei (USG), LLUR intraabdominale au fost vizualizate ca formațiuni hipocogene, eterogene, în cazuri rare cu calcificări în țesutul tumoral, localizate parametral [1, 6, 10, 11, 16]. La tomografia computerizată (TC), aceste tumori au fost definite ca formațiuni heterodense cu contururi clare [3, 6]. În cazul utilizării imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM), LLUR au fost caracterizate ca formațiuni hipointense (în T1W și T2W) cu contururi clare, conținând un component solid, iar în unele cazuri, și o componentă chistică [1, 4, 10, 12]. Mai mult, Klingbeil KD. și coaut. (2017) au descris degenerarea chistică totală a LLUR extraperitoneal masiv care conținea 1,3 L de lichid hemoragic seros [2].

Unica metodă de tratament a LLUR este cea chirurgicală [1-17]. În cazul intervențiilor chirurgicale pentru LLUR extraabdominale se utilizează abordul inghinal și volumul optimal al intervenției se consideră excizia totală a tumorii și întărirea peretelui anterior al canalului inghinal, inclusiv cu plase sintetice pentru a preveni dezvoltarea herniilor [2, 4, 5, 7, 14, 15, 17]. În calitate de abord chirurgical pentru LLUR intraperitoneale se folosește laparotomia [1, 3, 6, 16] și în studii unice au fost aplicate tehnologiile laparoscopice [8, 10, 11]. Volumul intervenției chirurgicale depinde de vârsta pacientelor și dorința de a păstra funcția fertilă și variază de la extirparea LLUR [8-11, 16] până la combinarea cu histerectomie totală cu anexectomie bilaterală [1, 3, 6]. La examenul patomorfologic al LLUR s-au documentat tumori benigne, formate din celule fusiforme, cu focare de fibroză, hialinoză, calcificare, degenerare mixoidă și chistică, precum și absența atipiei și activitate mitotică scăzută (până la 1 mitoză/50 HPF și Ki-67<1%) [1-6, 8, 10, 13-17]. Fenotipul imunohistochimic al LLUR a fost caracterizat prin expresia pozitivă în țesuturile tumorale pentru actina musculară netedă [1, 7, 13], desmină [1, 13, 17] și o reacție negativă pentru S-100 [13] și CD-34 [7]. Transformarea LLUR în leiomiosarcom este un fenomen extrem de rar, iar în literatură au fost descrise două observații [18, 19]. La evaluarea rezultatelor pe termen lung după tratamentul chirurgical al LLUR, nu au fost înregistrate recidive tumorale [1, 3, 7, 17].

CONCLUZII

Leiomiomele ligamentului rotund al uterului se referă la patologie orfană și prezintă anumite dificultăți pen-

tru diagnosticul preoperator corect. Înlăturarea chirurgicală a leiomiomului ligamentului rotund al uterului este metoda de elecție în tratamentul acestei patologii.

BIBLIOGRAFIE

1. Tympa A, Grigoriadis C, Terzakis E, Goudeli C, Melemeni A. Leiomyoma of the uterine round ligament: A case report. *Exp Ther Med.* 2021;22(5):1285.
2. Klingbeil KD, Polcari AM, Azab B, Franceschi D. Large, extra-abdominal leiomyoma of the round ligament with carneous degeneration. *BMJ Case Rep.* 2017;2017:bcr2017222454.
3. Kumari J, Pankaj S, Kumari S, Kumari S, Kumari A, Nazneen S, Kumari A, Choudhary V. A large leiomyoma of round ligament of uterus presenting as ovarian tumor: a rare case report. *Indian J Gynecol Oncolog.* 2016;14:61.
4. Christodoulou IM, Angelopoulos A, Siaperas P, Ioannidis A, Skarpas A, Tellos A, Velimezis G, Karanikas I. Leiomyoma of the round ligament of the uterus mimicking inguinal hernia. *Case Rep Surg.* 2018;2018:6702494.
5. Ali SM, Malik KA, Al-Qadhi H, Shafiq M. Leiomyoma of the round ligament of the uterus: Case report and review of literature. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012;12(3):357-9.
6. Bhatti D, Mandrelle K, Chander A. Leiomyoma of the round ligament in a postmenopausal woman: A rare case report. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;156(3):585-586.
7. Colak E, Ozlem N, Kesmer S, Yildirim K. A rare inguinal mass: Round ligament leiomyoma. *Int J Surg Case Rep.* 2013;4(7):577-8.
8. Chang TM, Tsui KH, Cheng JT, Liou WS, Yen MS, Wang PH. Chronic pelvic pain secondary to leiomyoma of the round ligament. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013;52(1):135-6.
9. Kan Ö, Sükür YE, Aytac R. Extraperitoneal leiomyoma of the round ligament of the uterus mimicking adnexal mass. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(2):257-258.
10. Kaya C, Alay İ, Babayeva G, Güraslan H, Ekin M, Yaşar L. Laparoscopic management of a torsioned round ligament fibroid. *Oman Med J.* 2018;33(5):441-443.
11. Kypriotis K, Kathopoulos N, Tsiriva M, Zacharakis D, Chatzipapas I, Protopapas A. Leiomyoma originating from left round ligament presents as symptomatic inguinal hernia. *Clin Case Rep.* 2021;9(7):e04445.
12. Deol M, Arleo EK. Round ligament leiomyoma: a rare manifestation of a common entity. *Clin Imaging.* 2017;42:34-36.
13. Bedir R, Yılmaz R, Şehitoğlu İ, Yurdakul C. Round ligament leiomyoma developing during pregnancy: A case report and literature review. *Iran J Pathol.* 2016;11(3):261-264.

14. Eftimiadis C, Ioannidis A, Grigoriou M, Kofina K, Gerasimidou D. Leiomyoma of round ligament mimicking an incarcerated inguinal hernia-report of a rare case. *J Surg Case Rep.* 2017;2017(11):rjx237.
15. Kelly EG, Babiker M, Meshkat B, Beggan C, Leen E, Keeling P. An unusual finding in the inguinal canal of a 26-week pregnant patient. *Hernia.* 2013;17(4):537-40.
16. Salem Wehbe G, Bitar R, Zreik T, Samaha M, Walter C, Sleiman Z. Intra-peritoneal leiomyoma of the round ligament in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Facts Views Vis Obgyn.* 2016;8(4):233-235.
17. Najjar M, Mandel M. Round ligament leiomyoma presenting as an incarcerated inguinal hernia: Case report and review of the literature. *Case Rep Surg.* 2016;2016:9380212.
18. Kaba M, Tokmak A, Timur H, Özdal B, Şirvan L, Güngör T. A rare case of leiomyosarcoma originating from the left round ligament of the uterus. *J Exp Ther Oncol.* 2016;11(3):237-240.
19. Kirkham JC, Nero CJ, Tambouret RH, Yoon SS. Leiomyoma and leiomyosarcoma arising from the round ligament of the uterus. *J Am Coll Surg.* 2008;207(3):452.

TATIANA MALCOVA, ADRIAN TĂNASE, ANA MIȘINA, ELINA ȘOR, IGOR MIȘIN

MIGRAREA DISPOZITIVELOR INTRAUTERINE ÎN TRACTUL URINAR

¹*Catedra de chirurgie nr. 1 „Nicolae Anestiadi”,*

²*Laboratorul Chirurgie Hepato-Pancreato-Biliară,*

³*Catedră Urologie și nefrologie chirurgicală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

⁴*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,*

⁵*IMSP Institutul de Medicină Urgentă*

REZUMAT

MIGRAREA DISPOZITIVELOR INTRAUTERINE ÎN TRACTUL URINAR

Introducere. Dispozitivele intrauterine (DIU) sunt folosite în calitate de instrument de contracepție încă din anii 1900, fiind considerate cea mai bună metodă de control a nașterii în zilele noastre, datorită tehnicii de inserare ușoară, eficacității înalte, longevității, reversibilității, siguranței, fiabilității, costurilor reduse, efectului de lungă durată și consecințelor minime secundare. Printre cele mai grave complicații declanșate de utilizarea unui dispozitiv intrauterin se numără infertilitatea ulterioară, migrarea în organele adiacente sau sepsisul care duce la deces. Prezentarea clinică a pacientei în caz de migrarea DIU este diversă, în funcție de localizarea anatomică. Urologii se pot confrunta cu DIU migrat în diferite localizări, vezica urinară fiind cel mai frecvent implicată.

Material și metode. O cercetare în literatura de specialitate, care acoperă perioada anilor 2016-2021, a permis identificarea a 49 de rapoarte privind migrația DIU în organele sistemului excretor, descrise în publicațiile anglosaxone.

Rezultate. Migrarea DIU în vezică justifică o abordare multidisciplinară; investigația detaliată este esențială pentru a oferi un diagnostic precis, inclusiv examinarea urinei, ultrasonografia abdomino-pelvină sau transvaginală, radiografia, tomografia computerizată pelvină și cistoscopia. DIU migrate pot fi tratate fie prin proceduri minim invazive, inclusiv endoscopice, laparoscopice, fie prin intervenții chirurgicale deschise sau diverse îmbinări ale acestora, cu un prognostic bun, în funcție de constatările specifice, starea generală a pacientului, localizarea exactă a DIU translocat și tipul și forma dispozitivului utilizat.

Concluzii. Luând în considerare creșterea popularității DIU, este de așteptat o creștere potențială a incidenței complicațiilor legate de DIU în următorii ani. Se consideră că toți medicii — practicienii ar trebui să fie capabili să recunoască complicațiile specifice, iar la tratamentul acestor pacienți participă o echipă specializată.

Cuvinte-cheie: dispozitive intrauterine, tractul urinar, diagnosticul, managementul

SUMMARY

MIGRATION OF INTRAUTERINE DEVICES INTO THE URINARY TRACT

Introduction. Intrauterine devices (IUD) are used as contraception tool since 1900's, being considered the best birth control method nowadays due to easy insertion technique, high efficacy, longevity, reversibility, safety, reliability, low-cost, long-acting effect, and few side effects. Among the most severe complications triggered by the use of an intrauterine device are consequent infertility, migration into adjacent organs or sepsis leading to death. The clinical presentation of the patient with IUD migrate is variable, depending on the anatomical location. The urologists can be confronted with a migrated IUD in several ways, with the bladder most commonly involved.

Material and methods. A literature search covering the period 2016-2021 allowed to identify 49 reports regarding IUD migration in excretory system organs described in specialized English literature.

Results. IUD migration into the bladder warrants a multi-disciplinary approach; detailed investigation is essential to provide an accurate diagnosis, including urine examination, abdomino-pelvic or transvaginal ultrasonography, X-ray, pelvic computed tomography and cystoscopy. Migrated IUDs can be treated either with minimally invasive procedures including endoscopically, laparoscopically, with open surgery or their combinations with a good prognosis, depending on specific findings, patient's general condition, accurate location of the translocated IUD, and the type and shape of the used device.

Conclusions. Taking into consideration the increase in the popularity of IUDs a potential increase in the incidence of IUD related complications in the coming years is expected. It seems that all the practitioners should be able to recognize the specific complications, and a specialized team participate in these patients treatment.

Key words: intrauterine devices, urinary tract, diagnosis, management

INTRODUCERE

Dispozitivele intrauterine (DIU) reprezintă unele dintre cele mai cunoscute metode de contracepție utilizate [1–3]. Pentru prima dată DIU au fost introduse în practica medicală de către Richard Richter în 1909, fiind dezvoltate și implimentate în continuare [4]. Din toate DIU cunoscute cele mai aplicate pe scară largă sunt cu adaos de hormoni, care difuzează un progestativ de sinteză, cum ar fi levonorgestrel și DIU cu fir de cupru (TCu 380A) cu o eficacitate de până la 99% [6].

Identificarea celei mai utile metode de control a nașterii, care va permite prevenirea sarcinii nedorite, este o problemă dificilă [2]. Conform datelor recente în domeniu, DIU sunt considerate unele dintre cele mai frecvent utilizate contracepții reversibile cu acțiune prelungită, cu posibilitatea de a fi aplicate la o gamă largă de femei [1–3, 7, 8], reprezentând 16.5% din contraceptivele la femeile de vârstă reproductivă din țările nedezvoltate și 9.4% - în țările dezvoltate [9–13]. Acest fenomen poate fi explicat prin eficacitatea înaltă a metodei în planificarea familiei pe termen lung, durabilitate, reversibilitate, siguranță, fiabilitate și cost redus [2, 6, 10, 14, 15]. Mai mult decât atât, inserarea DIU a fost raportată ca o metodă ce îmbunătățește controlul sângerării menstruale abundente în timpul ablației endometriale [16] sau în gestionarea anomaliilor menstruale [17].

Pe de altă parte, popularitatea tot mai mare a DIU duce la o potențială creștere a incidenței complicațiilor legate de acest procedeu [18]. Conform datelor literaturii, tehnica de inserare a DIU este ușoară, nedureroasă [14] și cu efecte secundare minimale [10]. Cu toate acestea, este necesar de menționat faptul, că inserarea DIU nu reprezintă o procedură minoră care evită orice reacții adverse grave [14]. Procedura necesită consiliere prealabilă de inserție cu menționarea complicațiilor posibile frecvente, începând de la ușoare și moderate, cum ar fi spotting, expulzare, dureri abdominale în hipogastru sau pelvine, boli inflamatorii pelvine, anomalii menstruale (deregări a ciclului menstrual), retracție în colul uterin sau uter, dispareunie, posibilitate de sarcină sau avort spontan până la cele severe, cum ar fi infertilitatea ulterioară, migrarea în organe adiacente sau sepsis cu evoluție negativă până la deces [9, 18–30]. Conform Han X. și coaut. [21], apariția acestor complicații depinde de tipul DIU, timpul de inserare, abilitățile medicului, poziția uterului și gradul de observație [21].

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea acestui articol au fost studiate surse din literatura internațională de specialitate cu o atenție

deosebită pentru cercetările cu elucidarea rezultatelor acoperind perioada anilor 2016-2021. Analiza bazei de date PubMed cu utilizarea cuvintelor cheie (*MeSH Terms*): „*intrauterine device migration*”, „*urinary tract translocation of intrauterine contraceptive devices*”, „*intrauterine contraceptive device migration in renal system organs*”, „*intravesical intrauterine device migration*”, și „*urinary bladder foreign bodies*” a relevat cazuri unice și serii de cazuri descrise în literatura de specialitate. După înlăturarea duplicatelor și a studiilor irelevante au fost identificate 89 de surse din literatura de specialitate, care au fost utilizate pentru dezvoltarea și realizarea ideilor principale.

REZULTATE OBTINUTE

Revizuirea literaturii anglofone în perioada aa. 2016–2021 cu detectarea a 49 de cazuri de migrare a DIU în tractul reno-urinar confirmă, că vârsta medie raportată a pacientelor este de 41.1 ± 11 ani, variind de la 22 până la 74 de ani. Diagnosticul a fost stabilit la 9 ± 3.75 ani după inserție cu intervalul între 3 săptămâni [31] și 42 de ani [32] din momentul introducerii DIU. În majoritatea cazurilor descrise a fost utilizat DIU cu cupru. În cele mai multe situații clinice, DIU a fost identificat la nivelul vezicii urinare (n=44; 89.8%) [18, 23, 26, 31, 33 – 47, 55] sau ureterului stâng (n=5; 10.2%) [34, 36, 47 – 49].

La evaluarea cazurilor a fost constatată prezența sarcinii uterine la 19 (38.77%) femei după inserția DIU [15, 18, 21–23, 27, 33, 38, 41, 48, 49, 53, 57, 59–62], dintre care la o pacientă [38] au fost confirmate 4 sarcini pe parcursul a 13 ani după inserția dispozitivului. Conform datelor literaturii, evoluția sarcinii în majoritatea cazurilor (82.6%) a fost fără complicații, cu nașterea copilului pe cale fiziologică [15, 18, 22, 27, 33, 38, 48, 57, 59 – 62], în 3 (13%) cazuri – prin intervenție cezariană [21, 23, 49], în 2 (8,6%) cazuri – evoluție negativă cu avort spontan [41, 60] și într-un caz sarcina a fost întreruptă la dorința pacientei [53].

În majoritatea cazurilor clinice pentru identificarea DIU au fost utilizate următoarele metode de diagnostic: examenul radiologic (n=30; 61.2%) [2, 9, 10, 14, 18, 20, 22, 25, 31 – 33, 36 – 38, 40, 41, 44, 45, 49, 50 – 59, 61], ecografia abdominală și reno-vezicală (n=36; 73.5%) [2, 3, 7, 9, 10, 14, 15, 18, 20 – 22, 25, 27, 33, 35 – 38, 40, 43 – 45, 48 – 56, 58, 60, 61], tomografia computerizată a abdomenului și bazinului mic (n=27; 55.1%) [1, 7, 10, 14, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 34, 35, 38, 41, 43, 45, 46, 48, 49, 52, 55, 58, 59 – 62] sau proceduri endoscopice, cum ar fi cistoscopia (n=37; 75,5%) [1 – 3, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 19 – 21, 24, 25, 27, 31 – 33, 35, 36, 38, 40, 41, 43, 46, 50,

52 – 62], histeroscopia (n=9; 18.4%) [7, 21, 31, 32, 43, 44, 46, 53, 61] sau ureterosopia (n=1; 2%) [34]. Mai rar s-a recurs la rezonanță magnetică (n=1; 2%) [32], irigoscopie (n=1; 2%) [41], angiografie digestivă (n=1; 2%) [41] sau laparoscopie diagnostică (n=1; 2%) [45]. Tehnicile minim invazive (cum ar fi cistoscopia, histeroscopia, laparoscopia) [1–3, 7, 9, 10, 14, 15, 17, 19–25, 27, 31–33, 40, 43, 44, 46, 50, 53–55, 58, 59, 61, 62] au fost aplicate ca metodă de extracție preferată vs. chirurgia deschisă [18, 23, 34 – 38, 41, 45, 49, 51, 52, 56, 57, 60] (65.3% vs. 34.7%). În 9 cazuri clinice (16.3%) au fost aplicate tehnici îmbinate, cum ar fi histeroscopia+cistoscopia [7, 21, 43, 44, 53], laparoscopia+cistoscopia [61, 62], laparoscopia+histeroscopia [45], laparoscopia+retroperitoneoscopia [48]. Într-un caz (2%) [23] dispozitivul mirgat a fost extras în cadrul operației cezariene.

DISCUȚII

Perforația uterină ca complicație a aplicării DIU a fost descrisă pentru prima dată în 1933 de către Murphy [63] și conform datelor literaturii, reprezintă un eveniment rar (variind de la 0.4 la 1.6 la 1000 de plasamente) [10, 55, 64–67], dar accident grav post-procedural. Cu toate acestea, unii autori consideră că adevărata incidență a perforației este cel mai probabil mai mare din cauza naturii frecvent asimptomatice a perforației [54, 65], la fel de rar (doar 5% dintre paciente), perforația uterului determină un abdomen acut legat de hemoragie intraperitoneală [57, 60, 66]. În plus, există probabilitate că nu toate perforațiile sunt raportate și publicate în literatura de specialitate [68].

Spectrul de perforare a DIU este destul de variabil, de la încorporarea DIU până la perforația uterină completă, cu perturbarea tuturor celor trei straturi uterine (endometru, miometru și seroasă) și migrarea dispozitivului în cavitatea peritoneală [1]. Astfel, perforațiile DIU sunt divizate în patru tipuri în funcție de spațiile anatomice afectate [60]: DIU se detectă în cavitatea uterină (Tipul I); deplasarea în miometru (Tipul II); perforarea cu pătrundere în cavitatea peritoneală (Tipul III); detectarea DIU în organele adiacente (Tipul IV). Cazurile de migrare retroperitoneală cu traversarea barierei naturale a peritoneului sunt considerate extrem de excepționale [69]. Infiltrarea în grăsimea pelvină retroperitoneală provoacă fibroză retroperitoneală, ce contribuie la obstrucția ureterelor cu dezvoltarea uretero-hidronefrozei, pielonefritei și nefrolitiazii secundare [69].

Conform literaturii anglofone de specialitate, sunt descrise *perforații traumatice primare* (imediat după inserarea dispozitivului) și *perforații secundare*, depistate la câteva luni sau ani după aplicarea dispozitivului și cauzate de eroziunea peretelui uterin cu ulterioara deplasare a DIU sub acțiunea contracțiilor uterine, evenimentul fiind facilitat de inflamația locală, infecția sau necroza prin presiune a uterului de corp străin. [6, 11, 15, 19, 65]. Se consideră că cel mai frecvent este rapor-

tată perforarea primară [15]. O astfel de acțiune este influențată de stagierea și pregătirea insuficientă a specialiștilor din domeniul sănătății, care este imperativă pentru a preveni complicațiile posibile [18].

Probabilitatea de perforare depinde de momentul inserției DIU: puerperiu precoc până la 36 de săptămâni după naștere, perioada de alăptare, multiparitate, antecedente de avort recent, operație cezariană sau trauma miometriului în rezultatul unei intervenții chirurgicale anterioare sunt asociate cu slăbiciunea miometrului când uterul este moale și voluminos; astfel, literatura de specialitate sugerează că inserția DIU este indicată la distanța de cel puțin de patru săptămâni după intervenția chirurgicală suportată [31]. Experiența și abilitățile medicului care efectuează procedura pot influența, deasemenea, rata complicațiilor post-procedurale [65]. Conform Harrison-Woolrych și coaut. [65], medicii care au introdus < 10 DIU pe an au avut o probabilitate semnificativ mai mare de perforație a uterului, comparativ cu clinicienii experimentați. La fel, tehnica de inserare DIU are un rol important; se consideră că forța necesară pentru introducerea unui DIU variază de la 1,5 N (Newton – unitate de forță) la 6,5 N, în timp ce 50 N ar duce la perforarea uterului [70]. În mod egal, este raportat că perforația uterină este asociată cu tipul dispozitivului, fiind mai frecventă la DIU cu fir de cupru datorită rigidității sale. Particularitățile anatomice ale sistemului reproductiv feminin, cum ar fi anatomia colului uterin și a uterului, poziția extremă posterioară a uterului nedetectată ulterior sau uterul hiperanteverș, hipoplazia uterină sunt la fel asociate cu perforarea uterului și migrarea ulterioară către organele adiacente [9, 11, 17, 22, 23, 25, 28, 36, 45, 48, 57, 58, 62, 64, 68, 70–72].

Perforația uterină de regulă este detectată prin peretele posterior uterin, posibil datorită unei poziții anteverșice a uterului. Prin urmare, o poziție anteverșată sau retroversată a uterului poate oferi clinicianului indicii cu privire la organul lezat într-un caz de perforație [28, 34]. Mecanismele care explică translocarea unui DIU includ perforația iatrogenă neglijată, contracțiile uterine spontane, contracția involuntară a vezicii urinare, peristaltismul intestinal și mișcarea fluidului peritoneal, care contribuie împreună la migrarea și implantarea dispozitivului în organele adiacente [18, 71]. Prezentarea migrării DIU este variabilă, în funcție de localizarea anatomică, incluzând peritonită, apendicită, obstrucție și perforație intestinală, nefropatie obstructivă, infertilitate, fistulă vezico-uterină și chiar deces din cauza sepsisului [29].

Cea mai frecventă localizare a DIU migrat în tractul reno-urinar reprezintă vezica urinară [19]. Translocarea unui DIU în cavitatea vezicii urinare este descrisă ca un eveniment excepțional [13]. Conform datelor studiului, migrarea DIU în tractul reno-urinar este detectat între doi și zece ani după inserție [11, 23, 69, 70]. Cu toate acestea, Rasyid N și coaut. (2021) au raportat în premi-

eră despre migrarea completă a DIU în vezică urinară după o lună de la inserare [31]. Independent de durata prezenței dispozitivului în vezica urinară, DIU se poate transloca parțial sau complet în vezică cu formarea cruste și calculilor [56, 62]. DIU care perforază uterul și vezica urinară creează un focar pentru formarea concremențelor în cavitatea vezicii urinare [1, 20, 27, 37, 64, 73, 74]. Formarea de calculi în vezica urinară nu este o patologie frecventă la femei, prin urmare, prezența lor ar trebui să ridice suspiciunea unui corp străin cu potențial litogenic [71]. Etiologia comună a calculilor vezicii urinare include anomalii congenitale, tulburări metabolice și corpi străini [1, 2, 7]. Astfel, persoanele tinere cu calcul intravezical necesită investigații suplimentare detaliate. Leziunea sau obstrucția ureterului pelvin cu hidronefroza ulterioară reprezintă o altă complicație extrem de rară, însă severă, a inserției DIU [69].

Tabloul clinic în cazul migrării DIU este destul de divers. Perforarea peretelui vezicii urinare sau simpla prezență a unui corp străin, cum ar fi un DIU, poate provoca o serie de simptome ale tractului urinar inferior chiar și în absența unui calcul secundar vezical [51]. Simptomele pot apărea îndată după introducerea DIU sau după o perioadă lungă de timp [71]. Migrația intravezicală în majoritatea cazurilor imită o infecție cronică a tractului urinar cu prezența semnelor de disurie, micții imperative, polakiurie, senzație de micție incompletă, [7, 10, 15, 17–20, 27, 32–35, 44, 46, 50, 51, 54–56, 58, 61, 62] și hematurie intermitentă [3, 9, 19, 23, 25, 34, 41, 51, 57, 58, 75]; cu toate acestea, rezistente la antibioticoterapie [25, 27, 37].

Pacientele cu migrarea DIU pot prezenta, deasemenea, antecedente de durere de flanc sau pelvine/suprapubiene [17, 31, 32, 38, 45, 48 – 50, 55, 61], senzație de disconfort abdominal și în regiunea inghinală [7, 9, 523, 41, 56], incontinență urinară [18, 57], dureri de micțiune [25, 41, 53], distensie abdominală [10], hidronefroza, pielonefrită [76], episoade de sângerare vaginală [32] sau dispareunie și infertilitate [2, 40, 54]. Calculul intravezical ca o complicație a migrării DIU cauzează simptome obstructive (faza de golire) ale tractului urinar inferior, cum ar fi încordarea în timpul micțiunii și retenția acută de urină [64].

Fistula urogenitală, ca și fistula vezicovaginală sau vezicouterină, legată de devitalizarea progresivă a peretelui posterior al vezicii urinare reprezintă o altă modalitate clinică rară cu debut întârziat [31, 43].

Nu există date suficiente în literatura de specialitate cu privire la patogeneza dispareuniei cauzate de migrarea DIU intravezical, însă se presupune că mecanismele inflamatorii implicate în sindromul durerii pelvine cronice ar putea duce și la dezvoltarea dispareuniei [2]. Astfel, medicii care tratează femeile cu DIU migrate care provoacă dureri pelvine și simptome ale tractului urinar inferior ar trebui să evalueze în continuare acest aspect de viață sexuală. Pentru abordarea și evaluarea funcției sexuale, pot fi utilizate chestionarele FSFI și Female Sexual Distress Scale (FSDS) [77].

Astfel, infecția recurentă a tractului urinar la o pacientă după plasarea intrauterină a unui DIU și eșecul contraceptiv ulterior [33, 41, 62] ar trebui să fie indicativ pentru migrarea ectopică a dispozitivului [57]. Perforația uterină la pacienții asimptomatici trebuie suspectată după apariția sarcinii, incapacitatea de a palpa firul dispozitivului sau imposibilitatea retragerii lui [62]. Cu toate acestea, sunt descrise rapoarte despre detectarea accidentală a unui DIU migrat în timpul evaluării de rutină fără simptome anterioare [12, 18, 51, 57].

În unele cazuri examinarea fizică a pacientei cu suspiciune de migrare a DIU în organul sistemului urinar poate evidenția durere moderată la palpate profundă a regiunii suprapubiene, hipogastrice [3, 10, 19, 36] sau flancului [36, 48, 49]. Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor examenul general primar nu permite identificarea semnelor specifice [32, 33, 38, 62]. Ca regulă, în timpul unui examen ginecologic, firul extras al DIU ar trebui să fie vizibil cu 2-3 cm prin orificiul extern al colului uterin. Absența unui fir este un semn comun și convingător de deplasare, perforare sau expulzare a DIU [18, 51, 54, 56, 57]. Semnele generale ca tahicardie, febră, frecvență respiratorie crescută sunt nespecifice.

Migrarea DIU în vezică necesită o abordare multidisciplinară; cu examenare detaliată esențială, inclusiv analiza generală de urină, ultrasonografia abdominală și pelvină sau transvaginală, radiografie, tomografia computerizată pelvină (TC) și cistoscopia, care sunt considerate utile pentru determinarea locației unui DIU migrat [78]. Este necesar de menționat că odată cu dezvoltarea metodelor contemporane imagistice, localizarea DIU migrat nu prezintă o problema tehnică dificilă [20].

Este cunoscut faptul, că toate DIU sunt radioopace; prin urmare, pentru detectarea și evaluarea cu precizie a poziției dispozitivului pot fi utilizate metodele imagistice, cum ar fi *radiografia abdominală simplă* și tomografia computerizată [79]. O radiografie abdominală simplă reprezintă o modalitate imagistică destul de utilă pentru pacienții cu simptome urinare inexplicabile sau dureri pelvine, permițând confirmarea prezenței unui corp străin metalic în pelvis localizat în afara zonei de proiecție a uterului [7, 9, 33, 37, 54, 56]. Este necesar de menționat că pentru vizualizarea precisă, vezica urinară trebuie să fie plină [31]. Deși examenul radiologic simplu abdominal poate fi suficient pentru diagnostic în majoritatea de cazuri, modalitățile imagistice specializate precum histerosalpingografia, urografia intravenoasă, urografia retrogradă [36] sau cistografia sunt mai informative în ceea ce privește complicațiile cauzate de translocarea DIU [4]. Testul cu albastru de metilen se indică pentru a exclude fistula [3].

Ecografia abdominală-pelvină sau transvaginală, ca investigație imagistică simplă, rapidă și neinvazivă se utilizează pe scară largă, și este utilă pentru a determina cauza de bază a infecției urinare recurente și localizarea dispozitivului migrat sub formă de hiperecogenitate la

nivelul cavității vezicii urinare sugestive de o piatră sau corp străin [3, 7, 9, 25, 27, 33, 34, 54, 79]. Identificarea cavității uterine prezintă o umbră ecogenă sugestivă de DIU confirmă diagnosticul de migrare a dispozitivului. Un dispozitiv migrat în vezică poate fi omis dacă investigația va fi efectuată cu vezica urinară goală [56].

Tomografia computerizată care include faza urografică oferă informații precise despre migrarea DIU, precum și relațiile cu țesuturile și organele interne abdominale adiacente [18, 58] și este indicată în cazurile în care rezultatele ecografice sau radiografice sunt echivoce. TC se consideră utilă pentru confirmarea localizării retroperitoneale și a compresiei ureterale cu DIU [45, 49]. În plus, are o valoare semnificativă pentru diagnosticul diferențial [62].

Imagistica prin rezonanță magnetică nu este contraindicată în DIU cu cupru, cu toate acestea, dar nu este utilizată pe scară largă în examinarea pacienților cu suspiciune de translocare a dispozitivului [18, 58].

Tehnicile imagistice menționate permit detectarea localizării corpului străin, în timp ce *cistoscopia* rămâne esențială pentru o evaluare completă a stării vezicii urinare, fiind considerată cea mai fiabilă metodă de diagnostic [9]. Cistoscopia permite de a confirma prezența sau absența unui corp străin, cum ar fi calculul și, de asemenea, poate ajuta la determinarea dacă migrarea în vezica urinară este parțială sau completă [1, 15, 40, 57]. În plus, datele obținute prin cistoscopie sunt utile în planificarea abordării optime pentru îndepărtarea DIU migrat [56] și detectarea oricărei fistule vezico-uterine [54]. În unele cazuri, poate servi și ca opțiune terapeutică, permițând în același timp îndepărtarea corpului străin identificat cu o pensă mecanică [54].

Histeroscopia permite precizarea relației dintre un DIU ectopic și uter, monitorizarea stării endometrului la îndepărtarea DIU ectopic [20].

Există controverse în ceea ce privește managementul DIU extrauterine la pacienții asimptomatici [79]. Deși unele DIU perforate nu provoacă simptome clinice, Organizația Mondială a Sănătății recomandă îndepărtarea corpului străin ectopic cât mai curând posibil după ce a fost stabilit un diagnostic, indiferent de tipul și localizarea acestuia, pentru a evita afectarea altor organe și pentru a preveni complicațiile ulterioare, cum ar fi formarea concremențelor, ruptura vezicii urinare, apariția inflamației cronice și aderențe [20, 51, 54, 57, 60, 61, 71]. Prin urmare, tratamentul în așa cazuri reprezintă intervenția chirurgicală cu extracția dispozitivului, iar pacienta necesită monitorizare pentru o posibilă formare a stricturii ureterale pe termen lung [28]. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv multicentric a raportat că unii pacienți asimptomatici, în special femeile în vârstă înaintată cu comorbidități, ar putea fi gestionați conservator, deoarece intervenția chirurgicală ar putea provoca, deasemenea, aderențe și complicații [72]. Tratamentul DIU migrate include atât proceduri miniminvasive, inclusiv cele endoscopice și laparoscopice, cât și intervenții chirurgicale deschise sau îmbinări ale acestora

cu un prognostic favorabil, în funcție de constatările specifice, starea generală a pacientului, localizarea precisă a DIU translocat și tipul și forma dispozitivului utilizat [2, 7, 9, 22, 25, 53, 55].

Îndepărtarea în siguranță a unui DIU complet migrat din vezica urinară cel mai frecvent se face pe cale endoscopică [40, 54, 58] cu cistoscopul sau ureteroscopul [54]. În unele cazuri când se identifică un DIU calcificat, îndepărtarea este precedată de fragmentarea calculului (litotripsie balistică sau laser) facilitând extracția acestuia [9, 54, 58, 62, 76].

Pneumocistoscopia este la fel raportată ca tehnică eficientă în îndepărtarea DIU [61]. Aerul este considerat mediu optic optim superior unui mediu lichid, oferind chirurgului o vedere mai bună a câmpului chirurgical; cu toate acestea, în timpul procedurii sau postoperator pot fi observate complicații datorate fluxului retrograd de CO₂ în ureter sau embolismului aerian. Astfel presiunea aerului necesită monitorizare în timpul procedurii și menținută sub presiunea intraabdominală la 8-10 cm H₂O, care este mai mică decât presiunea arterială în vena cavă și presiunea intraabdominală de 14 cm H₂O [61].

Îndepărtarea unui DIU care nu a migrat complet necesită o abordare multidisciplinară [53, 54, 61, 62] deoarece extracția forțată poate duce la complicații catastrofale fatale [7]. În plus, această strategie permite abordarea posibilelor complicații, de exemplu, rezolvarea chirurgicală a defectului combinat sub forma formării de fistulă [69, 71, 76].

Chirurgia laparoscopică este de preferat datorită abordării sale minime invazive și a morbidității reduse, fiind considerată o alternativă eficientă la chirurgia deschisă [15]. Avantajele abordării laparoscopice sunt: facilitarea accesului la cupola vezicii urinare și uter, oferirea posibilității rezolvării chirurgicale în cazul rupturii în timpul extracției DIU din vezica urinară, comparativ cu abordul transuretral [1]. Îndepărtarea laparoscopică este recomandată ca tratament de elecție la pacienții asimptomatici [80]. Indicațiile pentru conversie includ identificarea adeziunii strânse între DIU și țesuturile înconjurătoare, inclusiv vezica urinară [62]. Datorită avantajelor sale estetice și recuperării postoperatorii rapide, chirurgia laparoscopică cu un singur port devine o alternativă atractivă de la chirurgia ginecologică la chirurgia laparoscopică și tradițională multiport [44]. O abordare laparoscopică asistată robotizată actualmente este inclusă în lista opțiunilor minim invazive disponibile în cazul migrării DIU în organele sistemului excretor [19]. Avantajele abordării laparoscopice robotizate sunt: oferirea tuturor beneficiilor chirurgiei minim invazive, cu cele suplimentare ale imaginilor tridimensionale și mișcării chirurgului, facilitând sutura intracorporeală [19]. La moment nu sunt raportate studii comparative pentru îndepărtarea DIU prin laparoscopia convențională și procedurile robotizate [19].

Cistoscopia combinată cu laparoscopia (sau histeroscopia) rămâne utilă în cazul înglobării parțiale a dispozitivului în

cavitatea endometrială — vizualizarea directă a dispozitivului permite îndepărtarea sigură și eficientă a dispozitivului [7, 80]. În plus, administrarea de albastru de metilen în timpul histeroscopiei permite detectarea fistulelor [43].

În unele cazuri este indicată o intervenție chirurgicală deschisă, în special când este detectată prezența concremențelor intravezicale de dimensiuni mari, penetrare parțială a peretelui vezicii urinare, în prezența aderențelor la peretele vezicii urinare sau unei fistule vezicouterine [1, 2, 15, 18, 22, 46, 50, 51, 53, 55, 60, 61, 71, 73] sau când dispozitivul pătrunde în ureter [81]. Laparotomia exploratorie este indicată în caz de risc înalt de complicații având în vedere dificultatea îndepărtării corpului străin prin cistoscopie sau laparoscopie, în unele cazuri fiind necesară cistotomia sau o cistectomie parțială [35, 36]. În cazul migrării în ureter se utilizează o abordare deschisă pentru a crea o anastomoză vezicoureterală anti-reflux [36, 69] cu introducerea stendului JJ, care este amplasat la sfârșitul intervenției chirurgicale [34, 49] cu monitorizarea ulterioară a stendului până la 4 săptămâni [36].

Plastia defectului vezical se realizează prin tehnica „*tension-free*” [43]. Defectul mic al vezicii urinare se închide cu suturi absorbabile cum ar fi Vicryl™ [61]. Cateterul uretral Foley postoperator este menținut până la 3 săptămâni [7, 9, 10, 21, 36, 44, 47, 50, 53, 62]. O cistogramă de control după plastia vezicii urinare reprezintă un instrument esențial pentru a exclude extravazarea urinei și o eventuală fistulă urinară [10, 14, 19]. În literatura de specialitate este raportat doar un singur caz privind formarea unei fistule vezico-ileale la două luni după intervenția chirurgicală suportată, prezentată clinic prin evacuarea unei cantități mici de reziduuri alimentare în urină. Tratatamentul acestei a necesitat o laparotomie cu excizia fistulei și suturarea vezicii urinare și ileonului [41].

CONCLUZII

Migrarea DIU în tractul reno-urinar reprezintă o entitate destul de rară. Infecția recurentă a tractului urinar la o pacientă după plasarea intrauterină a unui DIU și eșecul contraceptiv ulterior ar trebui să fie un indicativ pentru migrarea ectopică a dispozitivului. Un nivel sporit de suspiciune clinică și metodele imagistice, cum ar fi examenul radiologic, ecografic, TC sau IRM, sunt printre cele mai utile instrumente pentru un diagnostic precoce. În majoritatea cazurilor localizarea DIU migrat în tractul reno-urinar este detectat în vezica urinară. Metodele de extracție minim invazive actualmente sunt eficiente și permit de a reduce riscul complicațiilor post-operatorii.

BIBLIOGRAFIA

1. Dappa E, Ramos R, Cunha TM, Ramos N, Silva E. Intrauterine device migration into the bladder with stone formation after radiochemotherapy for cervical cancer: a case report. *J ObstetGynaecol*. 2020;40(8):1166-1168.

2. Dimitropoulos K, Skriapas K, Karvounis G, Tzortzis V. Intrauterine device migration to the urinary bladder causing sexual dysfunction: a case report. *Hippokratia*. 2016;20(1):70-72.
3. Paré AK, Ouattara A, Yé D, Kabré B, Bako A, Abubakar BM, Kambou T. Management of intrauterine device migrated into the bladder: A case report and literature review. *Case Rep Urol*. 2020;2020:8850087.
4. Rowlands S, Oloto E, Horwell DH. Intrauterine devices and risk of uterine perforation: current perspectives. *Open Access J Contracept*. 2016;7:19-32.
5. Naja F, Fadel RA, Alameddine M, Aridi Y, Zarif A, Hariri D, Tfayli A. Complementary and alternative medicine use and its association with quality of life among Lebanese breast cancer patients: a cross-sectional study. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:444.
6. Ortiz ME, Croxatto HB. Copper-T intrauterine device and levonorgestrel intrauterine system: biological bases of their mechanism of action. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S16-30.
7. Raj A, Xiaolei S, Wenjing X, Renfu C, Yunpeng P. A sandwich technique for the removal of stone embedded intrauterine devices in the urinary bladder. *Urol Case Rep*. 2021;38:101599.
8. RajaieEsfahani M, Abdar A. Unusual migration of intrauterine device into bladder and calculus formation. *Urol J*. 2007;4(1):49-51.
9. Gharbi M, Chakroun M, Chaker K, Mokadem S, Ayed H, Chebil M. Intravesical migration of intrauterine device resulting in stone formation: About a case report. *Urol Case Rep*. 2019;23:65-66.
10. Waqar M, Moubasher A, Ameen T, Robinson D, Walker NF. Erosion of an intrauterine contraceptive device into the urinary bladder: A case report. *Case Rep Womens Health*. 2020;29:e00274.
11. Kaneshiro B, Aeby T. Long-term safety, efficacy, and patient acceptability of the intrauterine Copper T-380A contraceptive device. *Int J Womens Health*. 2010;2:211-20.
12. Agacayak E, Tunc SY, Icen MS, Oguz A, Ozler A, Turgut A, Basaranoglu S. Evaluation of predisposing factors, diagnostic and treatment methods in patients with translocation of intrauterine devices. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(5):735-41.
13. d'Arcangues C. Worldwide use of intrauterine devices for contraception. *Contraception*. 2007;75(6 Suppl):S2-7.
14. Chakir Y, Daghdagh Y, Moataz A, Dakir M, Debbagh A, Aboutaieb R. Intra uterine device migrating into the bladder with stone formation. *Urol Case Rep*. 2021;40:101918.
15. Gyasi-Sarpong CK, Maison PO, Morhe E, Aboah K, Appiah KA, Azorliade R, Baah-Nyamekye K, Otu-Boateng K, Amoah G, Antwi I, Frimpong-Twumasi B, Arthur D. Intravesical migration of an intrauterine device. *BMC Res Notes*. 2016;9:4.

16. Papadakis EP, El-Nashar SA, Laughlin-Tommaso SK, Shazly SA, Hopkins MR, Breikopf DM, Famuyide AO. Combined endometrial ablation and levonorgestrel intrauterine system use in women with dysmenorrhea and heavy menstrual bleeding: Novel approach for challenging cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(7):1203-7.
17. Clancy AA, Gerridzen R, Pascali D. Intrauterine device visualized as extrinsic bladder mass on cystoscopy. *Int Urogynecol J.* 2017;28(9):1429-1430.
18. Akhtar OS, Rasool S, Nazir SS. Migrated intravesical intrauterine contraceptive devices: A case series and a suggested algorithm for management. *Cureus.* 2021;13(1):e12987.
19. Adasonla K, Qurashi MK, Samateh A, Tregunna R, Calleja E, Rimington PD. Robotic-assisted laparoscopic retrieval of a migrated IUCD in the pelvis. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(7):rjab268.
20. Chai W, Zhang W, Jia G, Cui M, Cui L. Vesical transmigration of an intrauterine contraceptive device: A rare case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(40):e8236.
21. Han X, Yang H. Successful endoscopic management of 3 cases of translocated intrauterine devices: a case report. *Ann Palliat Med.* 2021;10(2):2371-2378.
22. Hosseinkhani A, Tabatabaei F, Mosaffa-Jahromi M, Pasalar M. Urinary Bladder Stone Passing Using a Persian Herbal Recipe. *J Evid Based Integr Med.* 2018;23:2515690X18765715.
23. Jievaltienė G, Surgontaitė D, Aniuilienė R, Venskutonis D. Intrauterine device penetrating the anterior urinary bladder wall discovered during caesarean section: a case report. *J Obstet Gynaecol.* 2020;40(5):718-720.
24. Lin PL, Wang YL, Weng SS, Huang WC. Laparoscopic Repair of the Bladder: A Case of Intrauterine Device Migration to the Urinary Bladder. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021;28(8):1433-1435.
25. Qu R, Yang L, Dai Y. Cystoscopy to remove an intrauterine contraceptive device embedded in the urinary bladder wall: a case report and literature review. *J Int Med Res.* 202;49(5):3000605211015032.
26. Shen JK, Ko EY, Staack A. Early pregnancy likely caused by an intravesical intrauterine device. *Can J Urol.* 2016;23(5):8487-8490.
27. Makary J, Rathore P. Lost and forgotten: A case of intravesical migration of an intrauterine device. *Urol Case Rep.* 2021;39:101841.
28. Heinemann K, Reed S, Moehner S, Minh TD. Risk of uterine perforation with levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices in the European Active Surveillance Study on Intrauterine Devices. *Contraception.* 2015;91(4):274-9.
29. Jeje EA, Ojewola RW, Atoyebi OA. Intravesical migration of a failed and forgotten intrauterine contraceptive device after 20 years of insertion-a case report. *Nig Q J Hosp Med.* 2012;22(2):91-3.
30. Aghaways I, Anwer Wahid S, Ali RH, Sabir F, Kakamad FH. Migration of an intrauterine device to the left inguinal region, the first reported case. *Int J Surg Case Rep* 2016;28:68-70.
31. Rasyid N, Nainggolan HJ, Jonardi PA, Raharja PAR, Wiweko B, Atmoko W, Birowo P. Early-onset complete spontaneous migration of contraceptive intrauterine device to the bladder in a post C-section patient: A case report. *Int J Surg Case Rep.* 2021;82:105850.
32. Madden A, Aslam A, Nusrat NB. A Case of migrating "Saf-T-Coil" presenting with a vesicovaginal fistula and vesicovaginal calculus. *Urol Case Rep.* 2016;7:17-9.
33. Basiri A, Shakiba B, Rostaminejad N. Removal of intramural trapped intrauterine device by cystoscopic incision of bladder wall. *Int Braz J Urol.* 2019;45(2):408-409.
34. Bozkurt IH, Basmaci I, Yonguc T, Aydogdu O, Aydin ME, Sefik E, Degirmenci T. Hydronephrosis due to a migrated intrauterine device into the ureter: A very rare case. *Eurasian J Med.* 2018;50(2):137-138.
35. Liu G, Li F, Ao M, Huang G. Intrauterine devices migrated into the bladder: two case reports and literature review. *BMC Womens Health.* 2021;21(1):301.
36. Priyadarshi V, Sehgal N, Sen D. Ureteric erosion and obstruction: A rare but dreaded complication of intrauterine contraceptive device. *Urol Ann.* 2017;9(1):103-106.
37. Rasekhjahromi A, Chitsazi Z, Khilili A, Babaarabi ZZ. Complications associated with intravesical migration of an intrauterine device. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63(5):675-678.
38. Tan JH, Lip H, Ong W, Omar S. Intrauterine contraceptive device embedded in bladder wall with calculus formation removed successfully with open surgery. *Malays Fam Physician.* 2019;14(2):29-31
39. Thapa S, Dangal G, Karki A, Pradhan HK, Shrestha R, Bhattachan K, Pokharel S, Paudel R, Bajracharya N. Missing intrauterine device Copper-T: Case series. *J Nepal Health Res Counc.* 2018;16(3):354-356
40. Vahdat M, Gorginzadeh M, Mousavi AS, Afshari E, Ghaed MA. Cystoscopic removal of a migrated intrauterine device to the bladder; a case report. *Contracept Reprod Med.* 2019;4:7.
41. Wang L, Li Y, Zhao XP, Zhang WH, Bai W, He YG. Hydronephrosis caused by intrauterine contraceptive device migration: three case reports with literature review. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2017;44(2):301-304
42. Xiong BJ, Tao GJ, Jiang D. Bladder-embedded ectopic intrauterine device with calculus. *Open Med (Wars).* 2020;15(1):501-507.
43. Yan D, Shi Z, Wang L, Zhao X. Migration of a fractured ring IUD resulting in vesicovaginal fistula and vaginal calculus. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2018;23(5):387-389.

44. Yang H, Yang M, Zi D, Duan K, Fu K, Guan X. Single-incision laparoscopic surgery for removal of ectopic intrauterine devices with bladder repair. *Asian J Surg.* 2021;44(1):401.
45. Yang X, Duan X, Wu T. Ureteric obstruction caused by a migrated intrauterine device. *Urol Case Rep.* 2016;10:33-35.
46. Zhang NN, Zuo N, Sun TS, Yang Q. An Effective method combining various endoscopes in the treatment of intravesical migrated intrauterine device. *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(3):582.
47. Zhang P, Wang T, Yang L. Extensive intravesical benign hyperplasia induced by an extravesical migrated intrauterine device: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(20):e15671.
48. Li X, Li H, Li C, Luo X, Song Y, Li S, Luo S, Wang Y. Migration of an intrauterine device causing severe hydronephrosis progressing to renal failure: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(3):e13872.
49. Ziani I, Boualaoui I, Ibrahim A, El Sayegh H, Benslimane L, Nouini Y. Retroperitoneal ectopic location of an intrauterine device revealed by renal colic: An exceptional case. *Case Rep Urol.* 2020;2020:8893750.
50. Christodoulides AP, Karaolides T. Intravesical Migration of an Intrauterine Device (IUD). *Case Report. Urology.* 2020;139:14-17.
51. De Silva WSL, Kodithuwakku KASUA, Aponsu GUE, Rathnayake RMM, Rajasegaram E. A large bladder stone caused by the intravesical migration of an intrauterine contraceptive device: a case report. *J Med Case Rep.* 2017;11(1):293.
52. Jamburaj A, Darlington D, Chinnathambi J. An unusual cause of vesical calculi. *Cureus.* 2020;12(1):e6701.
53. Niu H, Zhang L, Yao S, Qu Q. Successful removal of an intrauterine device perforating the uterus and the bladder with the aid of a transurethral nephroscope. *Int Urogynecol J.* 2019;30(2):325-326.
54. ouioui MA, Taktak T, Mokadem S, Mediouni H, Khiari R, Ghozzi S. A Mislocated Intrauterine Device Migrating to the Urinary Bladder: An Uncommon Complication Leading to Stone Formation. *Case Rep Urol.* 2020;2020:2091915.
55. Sharma A, Andankar M, Pathak H. Intravesical migration of an intrauterine contraceptive device with secondary calculus formation. *Korean J Fam Med.* 2017;38(3):163-165.
56. Bashir BM, Atobatele MO, Illo HG. Bladder calculus resulting from an intravesical translocation of intrauterine contraceptive device in a postmenopausal woman. *Niger J Med.* 2016;25(1):90-2
57. Bolat MS, Aydın C. Bladder stone on an intravesical intrauterine contraceptive device detected 12 years after intrauterine contraceptive device insertion. *J ObstetGynaecol.* 2020;40(2):285-287.
58. Sano M, Nemoto K, Miura T, Suzuki Y. Endoscopic Treatment of Intrauterine Device Migration into the Bladder with Stone Formation. *J Endourol Case Rep.* 2017;3(1):105-107.
59. Kumar S, Murugavaithianathan P, Kalpesh P. When an intrauterine device is not intrauterine. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016;38(5):423-4.
60. Cheung ML, Rezai S, Jackman JM, Patel ND, Bernaba BZ, Hakimian O, Nuritdinova D, Turley CL, Mercado R, Takeshige T, Reddy SM, Fuller PN, Henderson CE. Retained intrauterine device (IUD): Triple case report and review of the literature. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:9362962.
61. Jin C, Fan Y, Zhang Q, Wang Y, Wu S, Jin J. Removal of foreign bodies embedded in the urinary bladder wall by a combination of laparoscopy and carbon dioxide cystoscopic assistance: Case report and literature review. *Investig Clin Urol.* 2016;57(6):449-452.
62. Alabi TO, Keshavamurthy M, Ahmed S, Ojewola RW, Jain M, Tijani KH. Combined laparoscopic and cystoscopic retrieval of forgotten translocated intrauterine contraceptive device. *Niger J Surg.* 2018;24(1):48-51.
63. Murphy M. Migration of a Graefenberg ring. *Lancet.* 1933;222:1369e1370
64. Nouira Y, Rakrouki S, Gargouri M, Fitouri Z, Horchani A. Intravesical migration of an intrauterine contraceptive device complicated by bladder stone: a report of six cases. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2007;18(5):575-8.
65. Harrison-Woolrych M, Ashton J, Coulter D. Uterine perforation on intrauterine device insertion: is the incidence higher than previously reported? *Contraception.* 2003;67(1):53-6.
66. Kaislasuo J, Suhonen S, Gissler M, Lähteenmäki P, Heikinheimo O. Intrauterine contraception: incidence and factors associated with uterine perforation-a population-based study. *Hum Reprod.* 2012;27(9):2658-63.
67. Istanbuluoglu MO, Ozcimen EE, Ozturk B, Uckuyu A, Cicek T, Gonen M. Bladder perforation related to intrauterine device. *J Chin Med Assoc.* 2008;71(4):207-9.
68. Akpinar F, Ozgur EN, Yilmaz S, Ustaoglu O. Sigmoid colon migration of an intrauterine device. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2014;2014:207659.
69. El-Hefnawy AS, El-Nahas AR, Osman Y, Bazeed MA. Urinary complications of migrated intrauterine contraceptive device. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2008;19(2):241-5.
70. Goldstuck ND, Wildemeersch D. Role of uterine forces in intrauterine device embedment, perforation, and expulsion. *Int J Womens Health.* 2014;6:735-44.
71. Shin DG, Kim TN, Lee W. Intrauterine device embedded into the bladder wall with stone formation: laparoscopic removal is a minimally invasive alternative to open surgery. *Int Urogynecol J.* 2012;23(8):1129-31.

72. Uçar MG, Şanlıkan F, İlhan TT, Göçmen A, Çelik Ç. Management of intra-abdominally translocated contraceptive devices, is surgery the only way to treat this problem? *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(4):480-486.
73. Liu L, Liu H, Zhang X. Intravesical migration of a Chinese intrauterine device and secondary stone formation: diagnostic investigation and laparoscopic management. *Int Urogynecol J.* 2015;26(11):1715-6.
74. Atakan RH, Kaplan M, Ertrk E. Intravesical migration of intrauterine device resulting in stone formation. *Urology.* 2002;60(5):911.
75. Polanco Pujol L, Rodríguez Fernández E, Bueno Chomón G, Caño Velasco J, Quintana Álvarez R, Cancho Gil MJ, Hernández Fernández C. Intravesical migration of intrauterine device. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2021;45(1):90-91.
76. Karsmakers R, Weis-Potters AE, Buijs G, Joustra EB. Chronic kidney disease after vesico-vaginal stone formation around a migrated intrauterine device. *BMJ Case Rep.* 2010;2010:bcr1220092547.
77. Bargiota A, Dimitropoulos K, Tzortzis V, Koukoulis GN. Sexual dysfunction in diabetic women. *Hormones (Athens).* 2011;10(3):196-206.
78. Rafique M. Vesical calculus: a complication of intravesical migration of intrauterine contraceptive device. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2002;13(6):380-2.
79. Boortz HE, Margolis DJ, Ragavendra N, Patel MK, Kadell BM. Migration of intrauterine devices: radiologic findings and implications for patient care. *Radiographics.* 2012;32(2):335-52.
80. Wan L, Wang Y, Xiao C, Li X, Cao J, Wang S, Wei X, Liu X. Four cases of heterotopia of an intrauterine device embedded in the bladder muscular layer causing cystolithiasis: case report and review of the literature. *J Int Med Res.* 2021;49(1):300060520979444.
81. Kwon YS, Paneque T, Chandra AA, Chua KJ, Munshi FI, Findlay BL, Harmon KA. Endoscopic removal of an intrauterine device in the left distal ureter. *J Endourol Case Rep.* 2020;6(4):502-504.
82. Wang L, Wang H, Yuan M, Lu Q. Ileal bladder fistula following ectopic intrauterine contraceptive device. *Asian J Surg.* 2020;43(11):1117-1118.
83. Phillips SJ, Hofler LG, Modest AM, Harvey LFB, Wu LH, Hacker MR. Continuation of copper and levonorgestrel intrauterine devices: a retrospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(1):57.e1-57.e6.
84. Berger-Kulemann V, Einspieler H, Hachemian N, Prayer D, Trattnig S, Weber M, Ba-Ssalamah A. Magnetic field interactions of copper-containing intrauterine devices in 3.0-Tesla magnetic resonance imaging: in vivo study. *Korean J Radiol.* 2013;14(3):416-22.
85. Chuang YT, Yang WJ, Lee RK, Hwu YM. Laparoscopic removal of a migrated intrauterine contraceptive device with bladder penetration. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2010;49(4):518-20.
86. Donaldson JF, Ruhayel Y, Skolarikos A, et al. Treatment of bladder stones in adults and children: a systematic review and meta-analysis on behalf of the European association of urology urolithiasis guideline panel. *Eur Urol.* 2019;76(3):352-367.
87. Mosley FR, Shahi N, Kurer MA. Elective surgical removal of migrated intrauterine contraceptive devices from within the peritoneal cavity: a comparison between open and laparoscopic removal. *JSLs.* 2012;16(2):236-41.
88. Stav K, Dwyer PL. Urinary bladder stones in women. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(11):715-25.
89. Tosun M, Celik H, Yavuz E, Cetinkaya MB. Intravesical migration of an intrauterine device detected in a pregnant woman. *Can Urol Assoc J.* 2010;4(5):E141-3.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare nr. 20.80009.8007.11 ”Patologia chirurgicală și trauma la gravide și postpartum: optimizarea strategiei managementului în diagnostic și tratament”

CODREANU NADEJDA, BOTNARI-GUȚU MIHAELA

NEW ASPECTS IN SCREENING OF PREECLAMPSIA

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

REZUMAT

ASPECTE NOI ÎN SCREENINGUL PREECLAMPSIEI

Preeclampsia afectează 2-5% din femeile însărcinate și este una dintre principalele cauze ale morbidității și mortalității materne și perinatale, mai ales atunci când debutul bolii este timpuriu. Scopul principal al acestui articol este revizuirea literaturii privind metodele eficiente de prezicere a preeclampsiei în primul trimestru de sarcină pentru a identifica ca femeile cu risc ridicat de a dezvolta preeclampsie, astfel încât măsurile necesare să poată fi inițiate cât mai devreme, pentru a preveni sau a reduce cel puțin frecvența apariției acestei afecțiuni. Până în prezent au fost găsiți câțiva biomarkeri promițători pentru predicția preeclampsiei, folosiți aparte sau în combinație. Aceștia includ: a) markeri biochimici, cum ar fi nivelul factorului de creștere placentar (PIGF), al tirozin-kinazei 1 solubilă (sFlt-1) și al raportului sFlt-1/PIGF, precum și nivelul de proteină placentară 13 (PP13), endoglină solubilă (sEng), proteină plasmatică A (PAPP-A) asociată cu sarcina; b) markeri fiziologici și biofizici, cum ar fi presiunea arterială medie și indicele de pulsilitate al arterei uterine. În concluzie, markerii biochimici s-au dovedit a fi promițători în predicția preeclampsiei încă din primul trimestru de sarcină la gravidele cu factori de risc.

Cuvinte-cheie: preeclampsie, predicție, primul trimestru de sarcină.

РЕЗЮМЕ

НОВЫЕ АСПЕКТЫ СКРИНИНГА ПРЕЭКЛАМПСИИ

Преэклампсия встречается у 2–5% беременных женщин и является одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, особенно в ранних стадиях. Основная цель этой статьи – обзор литературы об эффективных методах прогнозирования преэклампсии в первом триместре беременности, чтобы выявить женщин с высоким риском развития преэклампсии, а необходимые меры были бы приняты достаточно рано, чтобы предотвратить или уменьшить по крайней мере частоту этой болезни. До настоящего времени были найдены некоторые многообещающие биомаркеры для прогнозирования преэклампсии, отдельно или в комбинации. К ним относятся: а) биохимические маркеры, такие как уровни фактора роста плаценты (PIGF), соотношение растворимой тирозин-киназы 1 (sFlt-1) и sFlt-1/PIGF, а также уровни белка плаценты 13 (PP13), растворимого эндоглина (sEng), белка плазмы А (PAPP-A), связанного с беременностью; б) физиологические и биофизические маркеры, такие как среднее артериальное давление и индекс пульсирующей маточной артерии. Биохимические маркеры оказались многообещающими в прогнозировании преэклампсии у беременных женщин с факторами риска с первого триместра беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, прогнозирование, первый триместр беременности.

INTRODUCTION

An important medical condition associated with a high risk of maternal and perinatal morbidity and mortality(1), preeclampsia is a unique pregnancy hypertensive disorder, characterized by poor perfusion, especially of the fetoplacental unit, and completely reversible with the end of pregnancy(2,3). Research data has shown that preeclampsia is usually identified during the second half of pregnancy, when it can complicate between 2% and 8% of pregnancies(4).

The pathophysiological mechanisms of preeclampsia show impaired placentation processes, in particular from the beginning of pregnancy and continued with a generalized inflammatory response, with progressive endothelial transformation(2). Therefore, through such a nonspecific mechanism, preeclampsia becomes a pregnancy-associated syndrome that can actually alter each organ system(5). Mainly, preeclampsia is defined through the onset of a new episode of hypertension after 20 weeks of gestation (with persistent high blood pressure $\geq 140/90$ mmHg) and the occurrence of sub-

stantial proteinuria (>0.3 g/24 h) or other pathophysiological changes (persistent epigastric pain, persistent headache or other cerebral or visual disturbance, elevated serum transaminase levels, microangiopathic hemolysis, platelets <100,000/µL, serum creatinine level >1,2 mg/dL)(5).

Extensive research have shown that the short-term prognosis is worse in relation to severe preeclampsia and in early onset demanding delivery before 34 weeks of gestation, than at term(6,7). The early detection of pregnancies at high risk of preterm preeclampsia has become a significant challenge in nowadays obstetrics follow-up. The latest studies have demonstrated that between 11 and 13 weeks of gestation an important rate of pregnancies at high risk of preterm preeclampsia can be detected, using an algorithm with significant data features regarding early biophysical and biochemical markers of altered placentation(8). These markers include maternal medical and obstetrical history, biophysical measurements such as uterine artery pulsatility index (PI) and mean arterial pressure (MAP), and biochemical markers like maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and placental growth factor (PIGF)(8).

MATERNAL MEDICAL AND OBSTETRICAL HISTORY

Reviewing the international literature and the latest studies on identifying the high risk pregnancies which can possible develop preterm preeclampsia, it can be seen that different maternal demographic characteristics and maternal medical features were associated with this condition. Mainly, the approaches in screening on preeclampsia using maternal history include parameters which depend on the regional guidelines. The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), from UK, studied a number of maternal demographic and medical features, and considers that pregnancies with high risk of developing preeclampsia include any one high-risk factor or any two moderate-risk factors presented in Table 1(9).

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recommends identifying the traditional maternal risk factors without considering specific high or moderate risk in developing preeclampsia (Table 1) (10). These significant international guidelines, NICE and ACOG, have carefully studied each risk factor, and estimated the additive detection rate (DR) and the screening

Table 1 Maternal medical and obstetrical history characteristics

NICE guidelines ⁽⁹⁾	ACOG guidelines ⁽¹⁰⁾
High-risk factors <ul style="list-style-type: none"> ■ history of hypertensive disease in previous pregnancy ■ chronic kidney disease, autoimmune diseases ■ diabetes mellitus ■ chronic hypertension 	<ul style="list-style-type: none"> ■ nulliparity ■ age >40 years old ■ body mass index >30 kg/m² ■ conception by <i>in vitro</i> fertilization ■ history of previous pregnancy with PE ■ family history of PE ■ chronic hypertension ■ chronic renal disease ■ diabetes mellitus ■ systemic lupus erythematosus ■ thrombophilia
Moderate-risk factors <ul style="list-style-type: none"> ■ first pregnancy ■ age >40 years old ■ interpregnancy interval >10 years ■ body mass index (BMI) at first visit of >35 kg/m² ■ family history of PE 	

Table 1. Maternal medical and obstetrical history characteristics

en positive rate for each risk factor as a separate screening test. As a result, according to NICE guidelines, in order to prevent preterm preeclampsia in women with high-risk pregnancies, low-dose of acetylsalicylic acid should be offered. In contrast with this statement, according to ACOG guidelines, only women with a history of preeclampsia (PE) in more than two previous pregnancies or preeclampsia demanding urgent delivery at <34 weeks of gestation should be offered acetylsalicylic acid(11).

The Fetal Medicine Foundation (FMF) presents an alternative to traditional screening on preterm preeclampsia according to NICE and ACOG guidelines, by including not only the risk factors of preterm preeclampsia after analyzing the maternal medical and obstetrical history, but also biophysical and biochemical parameters(12-14). FMF combines the a priori risk

from maternal medical and obstetrical history traditional factors, with various serum biomarkers. The result is specific to each patient and derives from a multivariable logistic model using Bayes theorem. At 11-13 weeks of gestation, a significant proportion of pregnancies at high risk for preterm preeclampsia can be detected using the maternal risk factors described in NICE and ACOG guidelines and the measurement of uterine artery pulsatility index, mean arterial pressure and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and placental growth factor (PIGF)(12,13).

MATERNAL BIOPHYSICAL AND BIOCHEMICAL MARKERS

Preeclampsia is a specific pregnancy disorder, where elevated levels of arterial blood pressure appear as a

result of reduced peripheral vascular compliance and vasoconstriction(16). The early detection of hypertension using automated arterial blood pressure devices and the accurate monitoring of arterial blood pressure, during antenatal care, are major clinical statements in every pregnancy standard follow-up(17). Substantial clinical evidence demonstrate that an elevated level in arterial blood pressure in women who develop preeclampsia can be detected in the first and second trimesters of pregnancy, and the mean arterial pressure is significantly more important than the values of systolic and diastolic blood pressure alone(3,18). First trimester mean arterial pressure depends on maternal factors such as age, body mass index, racial origin, previous history of preeclampsia, smoking habits, history of chronic hypertension, as shown in previous studies(15). Therefore, the mean arterial pressure measurement should be expressed as a multiple of the median, or MoM, after the adjustment for these factors, and then included in the algorithm for the detection of preterm preeclampsia at 11-13 weeks of gestation. According to D. Wright et al. (2012), who made a study of singleton pregnancies at 11-13 weeks, including 1,426 (2.4%) cases that subsequently developed preeclampsia, the mean arterial pressure was significantly increased and there was a negative linear relation between mean arterial pressure expressed as MoM and the gestational age at delivery(15).

Another important maternal biophysical parameter observed to reflect, from the beginning, the impaired placentation in pregnancies associated with preterm preeclampsia is the pulsatility index of the uterine arteries, measured during a standard ultrasound examination between 11-13 weeks of gestation(19). During normal pregnancies, as an adjustment to the new body conditions, the blood flow in the intervillous space increases through the enlargement of the spiral arteries(20). In cases of pregnancy with possible development of preeclampsia, the maternal spiral arteries convert themselves, in the condition of impaired trophoblastic invasion, from tight muscular vessels to large non-muscular channels(21). When measured with Doppler ultrasound, these changes reflect in increased uterine artery pulsatility index(19). Doppler ultrasound estimates the uteroplacental circulation in a noninvasive transabdominal approach and the sonographers should be trained following a standard ultrasound technique, in order to rule out the possible bias(19). Similar to the mean arterial pressure, it was observed that at 11-13 weeks of gestation, the pulsatility uterine artery index is affected by maternal factors. After adjustment for these factors, D. Wright et al. (2012) observed that there was a significant negative linear relation between uterine artery pulsatility index expressed as MoM and the gestational age at delivery(15).

As a result of the pathological placentation derived from improper trophoblastic invasion of the maternal spiral

arteries, the modified ischemic tissue release various biomarkers that activate the inflammatory pathways, activate platelet cascade, increase endothelial dysfunction and oxidative stress, and change the normal renal excretion(12,21). Among numerous others biomarkers, two maternal serum proteins – pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and placental growth factor (PIGF) – have been closely studied and have significant results in the screening at 11-13 weeks of gestation, not only for aneuploidies, but also for preterm preeclampsia(22).

The syncytiotrophoblast generates, in normal pregnancy conditions, a specific protein, called pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), which separates the insulin-like growth factor from the binding protein. PAPP-A increases the effect of serum available insulin-like growth factor and supports the normal development of the placenta(23). In pregnancies considered chromosomally normal, but with high risk of preterm preeclampsia, it was observed that the level of maternal serum PAPP-A was low in the first and second trimester(24). Like the previous maternal biomarkers, PAPP-A should not be analyzed alone, but after maternal factors adjustment and expressed in MoM, because not every affected case has the protein serum level below the normal percentile, considered 0.4 MoM(15).

The cytotrophoblast synthesise in villous and extravillous spaces a particular glycoprotein called placental growth factor (PIGF). This protein plays an important role in the angiogenetic process, controlling the normal expansion of the capillary system. In pregnancies with high risk of developing preterm preeclampsia, as expected, due to poor placentation, the serum level of PIGF is low(25). Besides maternal factors that affect both PAPP-A and PIGF serum level, such as maternal body mass index, racial origin, smoking habits, conception by in vitro fertilization, nulliparity and preexisting diabetes mellitus, and therefore need specific adjustments, PIGF level also depends on maternal age(26). At 11-13 weeks of gestation, both MoM values of PAPP-A and PIGF are reduced and related to the gestational age, and a significant positive linear relation was demonstrated(27).

CONCLUSIONS

According to many studies, at 11-13+6 weeks of gestation, the screening of preterm preeclampsia should mandatory consider both maternal medical and obstetrical history, and biomarkers such as uterine artery pulsatility index (PI) and mean arterial pressure (MAP), and biochemical markers like maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and placental growth factor(8). Compared to traditional screening for preterm preeclampsia using only maternal risk factors and a detection rate of about 40%(30), the combined algorithm shows a greater rate of preterm preeclampsia detection. Therefore, an important group of women with pregnancies can benefit

from a prophylactic administration of acetylsalicylic acid from the first trimester, at 11-13 weeks of gestation.

Given the recent studies regarding the screening algorithm for preterm preeclampsia in the first trimester and the significant advantage in the perinatal outcome after early acetylsalicylic acid use in every high-risk preterm preeclampsia pregnancies, the actual tendency should be followed on a greater scale.

BIBLIOGRAFIE

1. Basso O, Rasmussen S, Weinberg C, et al. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA*. 2006; 296, 1357-1362.
2. World Health Organization. WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. Geneva, Switzerland: World Health Report; 2011.
3. Poon L, Nicolaides K. First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenatal Diagnosis*. 2014; 34, 618-627.
4. Steegers E, von Dadelszen P, Duvekot J, et al. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2010;631-44.
5. Cunningham G, Leveno K, Bloom S, et al. Pregnancy Hypertension. In: *Williams Obstetrics: McGraw-Hill Companies*; 2010; 706-56.
6. Witlin G, Saade G, Mattar F, et al. Predictors of neonatal outcome in women with severe preeclampsia or eclampsia between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2000; 182:607-11.
7. Yu C, Khouri O, Onwudiwe N, et al. Prediction of preeclampsia by uterine artery Doppler imaging: relationship to gestational age at delivery and small-for-gestational age. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 31:310-3.
8. Tan M, Syngelaki A, Poon L, Nicolaides K, et al. Screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(2):186-195.
9. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. London (UK), RCOG Press; 2010.
10. ACOG. First-trimester risk assessment for early-onset preeclampsia. *Obstet Gynecol. Committee opinion No. 638*; 2015.
11. ACOG. Task Force on hypertension in pregnancy. Washington, 2013.
12. Wright D, Syngelaki A, Akolekar R, Poon L, Nicolaides K. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal characteristics and medical history. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(62):e1-10.
13. O'Gorman N, Wright D, Syngelaki A, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214:103. e1-103.e12.
14. O'Gorman N, Wright D, Poon L, et al. Multicenter screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation: comparison to NICE guidelines and ACOG recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(6):756-60.
15. Wright D, Akolekar R, Syngelaki A, et al. A competing risks model in early screening for preeclampsia. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 32:171-8.
16. Salas S. What causes preeclampsia? *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999; 13:41-57.
17. Poon L, Zymeri N, Zamprakou A, et al. Protocol for measurement of mean arterial pressure at 11-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 31:42-8.
18. Moutquin J, Rainville C, Giroux L, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy: prediction of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1985; 151:191-6.
19. Plasencia W, Maiz N, Bonino S, et al. Uterine artery Doppler at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 30:742-9.
20. Brosens I, Robertson W, Dixon H. The physiological response of the vessels of the placental bed to normal pregnancy. *J Pathol Bacteriol*. 1967; 93:569-79.
21. Granger J, Alexandra B, Llinas M, et al. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Hypertension*. 2001; 38:718-22.
22. Wright D, Syngelaki A, Bradbury I, et al. First-trimester screening for trisomies 21, 18 and 13 by ultrasound and biochemical testing. *Fetal Diagn Ther*. 2014; 35:118-26.
23. Dugoff L, Hobbins J, Malone F, et al. First trimester maternal serum PAPP-A and free beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (TheFASTERTrial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1446-51.
24. Spencer K, Cowans N, Chefetz I, et al. First trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29:128-34.
25. Akolekar R, Zaragoza E, Poon LC, et al. Maternal serum placental growth factor at 11+0 to 13+6 weeks of gestation in the prediction of pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008; 32:732-9.
26. Pandya P, Wright D, Syngelaki A, et al. Maternal serum placental growth factor in prospective screening for aneuploidies at 8-13 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther*. 2012; 31:87-93.
27. Akolekar R, Syngelaki A, Poon L, et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther*. 2013; 33:8-15.

28. Rolnik D, Wright D, Poon L, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017; 377: 613-22.
29. Roberge S, Bujold E, Nicolaides K. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; S0002-9378(17)32326-8.
30. Tan MY, Wright D, Syngelaki A, et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for preeclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 10.1002/uog.19039.
31. Tayyar A, Garcia-Tizon Larroca S, Poon L, et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by mean arterial pressure and uterine artery pulsatility index at 30-33 weeks' gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2014; 36(1):18-27.
32. Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 206:58.e1-8.

MARIA CEMORTAN, IRINA SAGAIAC, OLGA CERNEȚCHI, CONSTANTIN OSTROFEȚ

ASPECTELE CLINICE ALE SARCINII, NAȘTERII ȘI REZULTATELE PERINATALE LA FEMEILE CU COLESTAZĂ INTRAHEPATICĂ DE SARCINĂ

¹Departamentul Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

Introducere. Riscul rezultatelor perinatale nefavorabile crește semnificativ la gravidele cu colestază intrahepatică de sarcină. Studiul a avut ca scop evaluarea și analiza comparativă a particularităților de evoluție a sarcinii și nașterii, a incidenței și structurii morbidității perinatale la femeile cu colestaza gravidarum.

Material și metode. La baza lucrării a stat studiul prospectiv a 90 de paciente cu vârsta cuprinsă între 19 și 43 de ani, divizate în două loturi în funcție de complicația sarcinii cu colestaza gravidarum. Cercetarea a fost realizată prin anchetarea participantelor și studierea documentației medicale. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul programului SPSS 21. Pentru compararea variabilelor categoricale, pe loturi, a fost aplicat testul χ^2 fără corelația Yates.

Rezultate. La femeile sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină s-a constatat creșterea incidenței nașterilor premature, a ratei operațiilor cezariene, necesitatea aflării îndelungate în staționar. La evaluarea nou-născuților s-au diagnosticat patologii neonatale, precum creșterea ratei detresei respiratorii la copiii născuți de la mame sarcina cărora s-a complicat cu colestaza gravidarum, sporirea numărului copiilor care necesită îngrijiri mai îndelungate în diferite secții clinice pentru nou-născuți, comparativ cu lotul de control.

Concluzii. În studiul prezent a fost demonstrată acțiunea nefavorabilă a colestazei gravidarum asupra rezultatelor perinatale prin creșterea ratei de prematuritate, a detresei respiratorii a nou-născutului, a operației cezariene, ceea ce este în corelație cu datele din literatura de specialitate.

Cuvinte-cheie: sarcină, naștere, colestază intrahepatică de sarcină, naștere prematură, rezultate perinatale

Înregistrarea studiului: International Standard Randomised Controlled Trial Number ISRCTN21187408

INTRODUCERE

Colestaza intrahepatică de sarcină (CIS) este o patologie hepatică caracteristică sarcinii cu o incidență de 0,5-1% la nivel mondial [1]. Debutul colestazei gravidarum este caracterizat prin apariția pruritului cutanat localizat pe palme și pe tălpi, cu o tendință de răspândire pe toată suprafața corpului [2]. Printre simptomele clinice ale colestazei intrahepatice de sarcină se numără icterul tegumentelor, colorația intensă (brună) a urinei, paliditatea maselor fecale, steatoreea, însă acestea sunt rare. Totodată, până în prezent rămâne controversată întrebarea ce are loc mai întâi: apariția simptomelor clinice sau a schimbărilor în rezultatele testelor funcționale hepatice (TFH) și ale acizilor biliari [2, 3]. Primele simptome ale CIS, în majoritatea cazurilor, apar spre sfârșitul trimestrului II de sarcină, însă în literatura de specialitate sunt descrise cazuri de debut timpuriu al CIS – la a 11-a săptămână de gestație [4].

În majoritatea cazurilor, colestaza gravidarum are un prognostic benign pentru sănătatea mamei, simptomele clinice se rezolvă rapid după naștere, nivelurile TFH revin la normă în 2-4 săptămâni post-partum [2, 5]. Cu

toate acestea, în literatura de specialitate sunt descrise cazuri de persistență a schimbărilor în TFH până la 82 de săptămâni după naștere [2, 6, 7]. Dacă pruritul și enzimele hepatice crescute persistă mult timp în perioada post-partum, pacienta trebuie să fie investigată cu privire la bolile hepatice cronice, având în vedere predispunerea înaltă pentru colelitiază, ciroză și alte tulburări hepatobiliare [7-9].

Criteriul de diagnostic crucial în CIS rămâne aprecierea nivelului seric al acizilor biliari (AcB). Astfel, patologia cercetată este clasificată de către autori în funcție de nivelul AcB în:

- CIS de grad ușor (AcB 10–39 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad mediu (AcB 40–99 $\mu\text{mol/l}$);
- CIS de grad sever (AcB ≥ 100 $\mu\text{mol/l}$) [10].

Clasificarea menționată este importantă pentru aprecierea riscului de morbiditate și/sau mortalitate materno-fetală, inclusiv pentru stabilirea conduitei obstetrice. Astfel, autorii unui studiu sugerează creșterea rezultatelor fetale nefavorabile odată cu creșterea acizilor biliari serici materni cu fiecare $\mu\text{mol/l}$ mai mult de 40 $\mu\text{mol/l}$ [11]. Același studiu indică rezultate perinatale relativ favorabile la pacientele cu nivelul acizilor

biliari serici mai mic de 40 $\mu\text{mol/l}$, însă monitorizarea strictă în dinamica a nivelurilor acizilor biliari serici și a TFH nu previne categoric suferința fetală acută și moartea intrauterină a fătului [12].

Problema managementului pacientelor cu colestaza gravidarum rămâne actuală. În literatura de specialitate persistă controverse privind momentul oportun al rezolvării sarcinii la femeile cu CIS. Există studii care sugerează creșterea ratei decesului intrauterin al fătului după 37-38 de săptămâni de gestație, fiind necesar managementul activ al CIS, fără amânarea nașterii mai mult de acest termen [13]. Cu toate acestea, Colegiul Regal de Obstetricieni și Ginecologi din Marea Britanie susține managementul individualizat pentru femeile cu CIS, cu aprecierea riscului de prematuritate și morbiditate, precum și a riscului de moarte antenatală a fătului [14].

MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul prospectiv a fost realizat la baza Departamentului Obstetrică și Ginecologie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, la Institutul Mamei și Copilului în perioada anilor 2020-2021. Cercetarea a fost realizată prin interogarea participantelor și studierea documentației medicale (fișa medicală de observație obstetricală – formularul nr. 96/e, fișa medicală a nou-născutului). Fișele medicale ale femeilor din ambele loturi au fost analizate prin intermediul unei anchete care a inclus întrebări privind datele generale despre pacientă, anamneza, evoluția sarcinii prezente, modalitatea nașterii, datele despre nou-născuți. Diagnosticul de CIS a fost stabilit în baza datelor anamnestic, clinice și biochimice.

La baza lucrării a stat studiul a 90 de cazuri, divizate în două loturi:

- Lotul A – 45 de gravide sarcina cărora s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină (lotul de bază);
- Lotul B – 45 de gravide sarcina cărora nu s-a complicat cu colestază intrahepatică de sarcină (lotul-martor).

Totodată, în studiu au fost incluși copiii născuți de la mamele din ambele loturi: 54 în lotul A și 47 în lotul B. Datele statistice au fost prelucrate prin intermediul pro-

gramului SPSS 21. Pentru compararea variabilelor categorice, pe loturi, a fost aplicat testul χ^2 fără corelația Yates'. Un $p < 0,05$ a fost considerat statistic semnificativ.

REZULTATE OBTINUTE

Valoarea medie de vârstă a participantelor în studiu a constituit $31,2 \pm 5,4$ ani la femeile din lotul A și $28,2 \pm 4,8$ ani la cele din lotul B. Vârsta gravidelor a variat în limitele 19-43 de ani, majoritatea femeilor având vârsta până la 35 de ani: 34 femei în lotul A (75,5%) versus 41 în lotul B (91,1%).

La gravidele din lotul A, sarcina multiplă s-a înregistrat în 7 cazuri (15,6 \pm 5,1%), dintre care 5 sarcini (71,4%) cu duplex și 2 (28,6%) cu triplex. În lotul-martor sarcina multiplă s-a constatat la 2 gravide (4,4 \pm 2,4%), în ambele cazuri fiind o sarcină gemelară.

Pentru evaluarea particularităților evoluției sarcinii și a nașterii la femeile din loturile de cercetare, au fost studiate: valorile testelor funcționale hepatice, acuzele participantelor, durata internării în staționar, termenul și modalitatea de finalizare a sarcinii.

Pentru confirmarea diagnosticului și aprecierea severității colestazei de naștere, a fost apreciat nivelul acizilor biliari. Astfel, valoarea medie a AcB în lotul A a constituit $39,9 \pm 6,0$ $\mu\text{mol/l}$, în lotul B – $3,4 \pm 0,2$ $\mu\text{mol/l}$. Este de menționat că nivelele AcB în lotul A au variat între 10 și 149,7 $\mu\text{mol/l}$, astfel: CIS de grad ușor s-a stabilit în 28 (62,2 \pm 8,1%) de cazuri, CIS de grad mediu – la 13 (28,9 \pm 7,3%) femei, CIS de grad sever – în 4 (8,9 \pm 4,1%) cazuri. Totodată, au fost apreciate nivelele TFH la femeile incluse în studiu, valorile medii fiind prezentate în tabelul 1.

Au prezentat interes acuzele gravidelor incluse în studiu cu scopul aprecierii simptomelor constituționale, precum inapetența, voma, care în consecință pot cauza malabsorbție sau un aport insuficient de nutrienți. Conform datelor obținute în urma studiului desfășurat, în lotul A s-a constatat că 5 (11,1 \pm 4,5%) femei au acuzat inapetență și alte 5 (11,1 \pm 4,5%) au raportat vome. În lotul B, o gravidă (2,2 \pm 2,3%) a prezentat inapetență. Totodată, nu s-au depistat cazuri de steatoză în studiul dat. Durata totală a internării în staționar a femeilor sarcina cărora s-a complicat cu CIS (lotul A) a variat în limitele 3-53 de zile, cu durata medie de $15,2 \pm 1,6$ zile, versus lo-

Tabelul 1. Valorile medii ale testelor funcționale hepatice apreciate la femeile incluse în studiu

N.o.	Indice	Norma	Lotul A	Lotul B
1	Aspartataminotransferaza, U/l	7-40	161,6 \pm 31,1	23,3 \pm 5,5
2	Alaninaminotransferaza, U/l	0-40	96,3 \pm 16,1	21,4 \pm 1,4
3	Bilirubina totală, mmol/l	0-17	13,6 \pm 0,9	10,1 \pm 0,9
4	γ -glutamilttransferaza, U/l	11-50	23,3 \pm 2,4	12,5 \pm 1,4
5	Fosfataza alcalină, U/l	30-130	293,6 \pm 19,4	185,9 \pm 8,5
6	Acizii biliari, $\mu\text{mol/l}$	5-10	39,9 \pm 6,0	3,4 \pm 0,2

ul B, în care durata totală a internării în staționar a variat în limitele 2-19 zile, durata medie a internării constituind $6,6 \pm 0,6$ zile. Este de menționat că participantele din lotul A au necesitat numeroase reinternări în staționar pentru monitorizare și tratament. Astfel, au fost reinternate de două sau de mai multe ori 21 ($46,6 \pm 7,0\%$) de gravide din lotul A și 8 ($17,8 \pm 5,6\%$) din lotul B.

La analiza datelor obținute s-a constatat o incidență înaltă a nașterii premature printre gravidele sarcina cărora s-a complicat cu CIS (lotul A), deși în ambele loturi s-a înregistrat prevalența nașterii la termen: 31 (68,8%) la gravidele din lotul A și 44 (97,7%) la cele din lotul B), date prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2. Repartizarea femeilor din loturile de studiu în funcție de termenul și de tipul de finalizare a sarcinii

N.o.	criteriu	Lotul A (abs., %)	Lotul B (abs., %)	χ^2	p
1	Naștere la termen:			13.520	0.0002
	Da	31 (68,8%)	44 (97,7%)		
	Nu	14 (31,2%)	1 (2,3%)		
	Termenul de gestație				
	32 ⁺¹ -34 ⁺⁰ săpt.	4 (8,9%)	1 (%)		
	34 ⁺¹ -36 ⁺⁶ săpt.	10 (22,3%)	-		
2	Tipul nașterii:			7.200	0.0073
	Naștere vaginală	24 (53,3%)	36 (80,0%)		
	Naștere prin operație cezariană	21 (46,7%)	9 (20,0%)		

În lotul B de studiu a prevalat conduita per vias naturalis (41 cazuri, $91,1 \pm 4,1\%$). Rata operației cezariene a constituit 46,7% în lotul A versus 20,0% în lotul B. Printre indicațiile pentru cezariană în ambele loturi se număra: decolarea prematură a placentei normal inserate, placenta previa, prezența pelviană, insuficiența forțelor de contracție, caz rebel la tratament, retard de

dezvoltare intrauterină a fătului, precum și agravarea stării gravidei din lotul de bază.

Analizând datele obținute prin prisma rezultatelor perinatale, s-a stabilit că toți copiii din ambele loturi, incluși în studiu, s-au născut vii, deci nu a fost înregistrat niciun caz de deces antenatal al fătului. În urma analizei masei corporale la naștere a nou-născuților s-a

Tabelul 3. Caracteristica datelor clinice ale nou-născuților incluși în studiu

N.o.	criteriu	Lotul A 54 copii (abs., %)	Lotul B 47 copii (abs., %)	χ^2	p
1	Masa la naștere			5.819	0.0159
	≥ 2500 g	11 (20,4%)	2 (4,3%)		
	< 2500 g	43 (79,6%)	45 (95,7%)		
2	Necesitatea internării nou-născutului în secția Reanimare și terapie intensivă			5.954	0.0147
	Da	9 (16,7%)	1 (2,1%)		
	Nu	45 (83,3%)	46 (97,9%)		
3	Diagnosticul de SDR la nou-născut			2.287	0.1304
	Da	5 (9,3%)	1 (2,1%)		
	Nu	49 (90,7%)	46 (97,9%)		
4	Diagnosticul de pneumonie congenitală la nou-născut			4.983	0.0256
	Da	8 (14,8%)	1 (2,1%)		
	Nu	46 (85,2%)	46 (97,9%)		
5	Diagnosticul de infecție intrauterină la nou-născut			0.010	0.9209
	Da	1 (1,9%)	1 (2,1%)		
	Nu	53 (98,1%)	46 (97,9%)		
6	Transferul nou-născutului la etapa a II-a de îngrijire			9.660	0.0019
	Da	10 (18,5%)	-		
	Nu	44 (81,5%)	47 (100%)		

constatat că masa medie a copiilor din lotul A a constituit 2985 ± 582 g versus 3431 ± 556 g în lotul B. Însă rata copiilor cu masa la naștere 2500 g în lotul A a fost mai mare decât în lotul-martor: 11 copii (20,4%) și, corespunzător, 2 copii (4,3%), tabelul 3. Posibil, acest fapt se datorează ratei înalte a nașterilor premature și a sarcinilor gemelare la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS (lotul A). Pentru aprecierea stării nou-născutului la naștere a fost aplicată evaluarea după scorul Apgar la 1 și la 5 minute de viața. În baza datelor obținute, s-a constatat că în majoritatea cazurilor starea generală la naștere a copiilor incluși în studiu a fost satisfăcătoare. Totodată, în ambele loturi de cercetare au fost depistate cazuri de hipoxie intrauterină a fătului, cu aprecierea după scorul Apgar la 1 minut cu 4-6 puncte: 2 (3,7%) în lotul A și 2 (4,3%) în lotul B.

Analizând datele obținute prin prisma morbidității perinatale, s-a determinat că diagnosticul de detresă respiratorie a fost stabilit la 5 (9,3%) copii născuți de gestantele cu CIS, în lotul-martor diagnosticul respectiv a fost stabilit la 1 nou-născut (2,1%). Incidența pneumoniei congenitale a nou-născutului a constituit 14,8% cazuri în lotul A și 2,1% în lotul B.

A fost analizată durata medie a internării nou-născuților în staționar, aceasta constituind $5,4 \pm 0,7$ zile în lotul A și $2,7 \pm 0,1$ zile în lotul B. Pe parcursul cercetării a fost evidențiat faptul că 9 copii (16,7%) din lotul A au necesitat îngrijiri în secția Reanimare și terapie intensivă nou-născuți, comparativ cu lotul B – 1 copil (2,1%). Transferul la etapa a II-a de îngrijiri perinatale a avut loc în 10 cazuri (18,5%) în lotul A. Totodată, copiii născuți de la mame incluse în lotul B de cercetare nu au necesitat transferul la etapa a II-a de îngrijiri perinatale.

DISCUȚII

Datele obținute sunt în concordanță cu datele din literatura de specialitate, care stipulează că colestaza gravidarum apare mai des la gestantele cu sarcină gemelară, comparativ cu sarcina monofetală (20,9% versus 4,7%) [15]. Totodată, în studiul actual numărul sarcinilor multiple în lotul-martor nu a depășit incidența medie în populația generală [16]. Unii autori sugerează că colestaza gravidarum mai des afectează pacientele cu vârsta peste 35 de ani [6].

Colestaza intrahepatică de sarcină prezintă un risc semnificativ pentru făt în ceea ce privește mortalitatea perinatală, în cazurile complicate cu această afecțiune, care ajunge până la 11–20% în cazurile netratate. Morbiditatea și mortalitatea perinatală este cauzată de nașterea prematură, detresa respiratorie și lichidul amniotic meconial [17]. O revizie sistematică care a inclus 13 studii supuse metaanalizei sugerează că nu există o diferență semnificativă în numărul deceselor intrauterine ale fătului la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, comparativ cu populația generală. Totodată, aceeași revizie a literaturii indică existența riscului

mai mare a nașterilor premature la femeile cu CIS și creșterea ratei operației cezariene în acest grup [18]. Reid și al. au raportat o incidență a nașterilor premature de 36%, însă, conform datelor lui Saleh M.M. și al., aceasta crește până la 44% la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS [18]. Comparativ cu studiile citate în lucrare, studiul nostru a demonstrat o rată a nașterilor premature de 31,2% în cazurile în care sarcina s-a complicat cu CIS.

Rosales C. et al., similar rezultatelor studiului de față, sugerează creșterea ratei operației cezariene la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS, constituind până la 36% în studiul menționat [19]. Acest lucru poate fi explicat prin mai multe variabile, inclusiv prin rata înaltă a nașterilor premature, eventualele evenimente intra-partum, inclusiv prin anomalii cardiocografice și rata înaltă a lichidului amniotic meconial în sarcinile complicate cu colestaza gravidarum [18].

Datele studiului metaanalitic privind efectul CIS asupra mamei nou-născuților sugerează că greutatea la naștere a copiilor născuți de la mame cu CIS a fost mai mică decât în grupul de control. Mai mult decât atât, debutul timpuriu al CIS s-a asociat cu o masă mai mică la naștere decât în cazurile cu debut tardiv al patologiei cercetate [20]. În urma studiului efectuat recent de către Arthuis C. et al. (2020) a fost constatată o greutate medie la naștere de 3082 g în lotul de studiu și de 3350 g în lotul de control ($P < 0.001$), ceea ce este în corelație cu datele studiului de față [10].

Cercetările au arătat că există un risc înalt de sindrom de detresă respiratorie (SDR) la făt, fie în cazurile de inducere a travaliului, fie în cazurile rezolvate prin operație cezariană, indiferent de termenul de gestație. De asemenea, există unele date ce sugerează că SDR neonatal în CIS poate fi o consecință a procesului patologic al afecțiunii cercetate [21]. Conform datelor prezentate de Arthuis C. et al. (2020), precum și celor obținute de noi, în CIS crește rata SDR la nou-născut, comparativ cu lotul de control. În studiul menționat, rata sindromului de detresă respiratorie s-a întâlnit în 17,1% cazuri în care sarcina s-a complicat cu colestaza gravidarum, comparativ cu 4,6% cazuri în lotul de control. Totodată, în același studiu a fost apreciat scorul Apgar la 5 minute de viața, acesta fiind < 7 puncte la 2,9% copii născuți de la mame cu CIS, comparativ cu 0,5% cazuri în lotul de control [10].

CONCLUZII

La studierea particularităților de evoluție a sarcinilor, s-a constatat că rata complicațiilor la gravidele cu CIS este mai mare, comparativ cu cele din lotul-martor. Cercetarea efectuată prezintă date despre particularitățile nașterii la femeile sarcina cărora s-a complicat cu CIS. Astfel, la gestantele cu colestaza gravidarum crește semnificativ rata nașterilor premature, comparativ cu lotul de control. Se atestă majorarea ratei operațiilor

cezariene în lotul de studiu, în special din contul intervențiilor chirurgicale efectuate în mod urgent.

Studiul desfășurat a demonstrat că CIS are un impact negativ asupra stării nou-născutului, ce se caracterizează prin creșterea ratei morbidității fetale, inclusiv din cauza incidenței înalte a SDR și pneumoniei congenitale a nou-născutului.

Studiul realizat evidențiază particularitățile de evoluție ale sarcinii și nașterii la femeile cu CIS, fapt ce ar permite alegerea tacticii adecvate de management medical și obstetrical al patologiei cercetate.

BIBLIOGRAFIE

- Ozkan S., Ceylan Y., Ozkan O.V., Yildirim S. Review of a challenging clinical issue: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *World J. Gastroenterol.* 2015; 21(23): 7134-7141 Disponibil pe: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v21/i23/7134.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i23.7134>
- Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Obstet. Gynecol.* 2014; 124: 120-133 [PMID: 24901263 DOI:10.1097/AOG.0000000000000346]
- Egan N., Bartels A., Khashan A.S., et al. Reference standard for serum bile acids in pregnancy. In: *BJOG.* 2012; 119: 493-498.
- Stulic M., Culafic D., Boricic I., et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Case Study of the Rare Onset in the First Trimester. In: *Medicina.* 2019; 55: 454.
- Smith D.D., Rood K.M. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2020; 63(1): 134-151.
- Manzotti C. et al. Total serum bile acids or serum bile acid profile, or both, for the diagnosis of intrahepatic cholestasis of pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2019; 7.
- Hämäläinen S.T. et al. Long-term survival after intrahepatic cholestasis of pregnancy: A follow-up of 571 mothers. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2019; 240: 109-112.
- Marschall H.U., Wikström Shemer E., Ludvigsson J.F., Stephansson O. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. In: *Hepatology.* 2013; 58: 1385-1391 [PMID: 23564560 DOI: 10.1002/hep.26444]
- Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. In: *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011; 35: 182-193 [PMID: 21310683 DOI: 10.1016/j.clinre.2010.11.011]
- Arthuis C., Diguisto C., Lorphelin H., et al. Perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis during pregnancy: An 8-year case-control study. In: *PLoS ONE.* 2020; 15(2): e0228213. Disponibil pe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228213>
- Westbrook R.H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. In: *Journal of Hepatology.* 2016; 64(4): 933-945. Disponibil pe: doi:10.1016/j.jhep.2015.11.030
- Than N.N., Neuberger J. Liver abnormalities in pregnancy. In: *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27: 565-575 [PMID: 24090943 DOI: 10.1016/j.bpg.2013.06.015]
- Jain R., Suri V., Chopra S., et al. Obstetric cholestasis: outcome with active management. In: *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013; 39: 953-959 [PMID: 23496277 DOI: 10.1111/jog.12005]
- Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. Green-top Guideline no. 43. 2011. Disponibil pe: <http://www.rcog.org.uk/files/rcog-corp/GTG43obstetriccholestasis.pdf>
- Вороник Юлия Николаевна, Мацюк Ярослав Романович. Холестаз беременных: этиопатогенез, лечение и прогноз (обзор). В: *Вестник Смоленской государственной медицинской академии.* 2018; № 3.
- Santana D., Surita F., Cecatti J. Multiple Pregnancy: Epidemiology and Association with Maternal and Perinatal Morbidity. In: *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia.* 2018; 40(09): 554-562. Disponibil pe: doi:10.1055/s-0038-1668117
- Medda S., Sengupta S., Palo U. A study of the outcome of pregnancy complicated by obstetric cholestasis. In: *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2018; 7(3): 997.
- Mohan M. et al. Stillbirth and associated perinatal outcomes in obstetric cholestasis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. In: *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology: X.* 2019; 100026.
- Rosales C., Lamb F., Ayuk P. Lower Caesarean section rates in women induced for obstetric cholestasis. In: *Arch. Dis. Child-Fetal Neonatal Ed.* 2010; 95. Disponibil pe: doi: <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2010.189753.61> Fa51-Fa51
- Li L. et al. Effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy on neonatal birth weight: a meta-analysis. In: *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology.* 2018; 10(1): 38.
- Zhang Y., Fei L., Wang Y., et al. Maternal bile acid deficiency promotes neonatal demise. In: *Nat. Commun.* 2015; 6: 8186.

© Turcu Oxana^{1,2}, Cîrstea Olga^{1,2}, Dolapciu Elena^{1,2}, Revenco Ninel¹, Stasii Ecaterina¹, Păun Grigore², Andrieș Lucia¹,
Rotaru Valentina², Jivalcovschi Ala²

TURCU OXANA, CÎRSTEA OLGA, DOLAPCIU ELENA, REVENCO NINEL, STASII ECATERINA,
PĂUN GRIGORE, ANDRIEȘ LUCIA, ROTARU VALENTINA, JIVALCOVSCHI ALA

ABORDAREA HOLISTICĂ A PACIENȚILOR CU MALADII RARE ÎN CADRUL MODELULUI CENTRALIZAT DE ÎNGRIJIRI

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",
²Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

Nowadays, over 30 million Europeans living with a rare disease and their family members (often the main caregivers) are marginalized, with little information about both disease and treatments and a high level of psychological, social and economic vulnerability. Without a correct diagnosis, patients and their families are at risk of not benefiting from interventions that may improve outcomes like a holistic approach of interdisciplinary team in a specialized center.

In the Republic of Moldova, the Outpatient Center for Cystic Fibrosis and other Rare Diseases is a functional structure that has the role of coordinating the entire activity related to patients with cystic fibrosis, primary immunodeficiencies, including the monitoring, evaluation and recommendation of specific preparations available in the country.

РЕЗЮМЕ

В настоящее время более 30 миллионов европейцев, живущих с редкими заболеваниями, и члены их семей (часто основные опекуны) находятся в маргинальном положении, имеют мало информации как о болезни, так и о лечении, а также имеют высокий уровень психологической, социальной и экономической уязвимости. Без правильного диагноза пациенты и их семьи рискуют не получить никакой пользы от мер, которые могут улучшить результаты, таких как холистический подход междисциплинарной команды в специализированном центре.

В Республике Молдова, Амбулаторный центр муковисцидоза и других редких заболеваний является функциональной структурой, роль которой заключается в координации всей деятельности, связанной с пациентами с муковисцидозом, первичными иммунодефицитами, включая мониторинг, оценку и рекомендации по препаратам доступным в стране.

O maladie rară afectează un număr mic de persoane comparativ cu populația generală și generează probleme specifice în raport cu raritatea acestora. În Europa, o boală este considerată a fi rară când afectează mai puțin de 1 persoană din 2000 nou-născuți vii. Persoanele care trăiesc cu aceeași maladie rară sunt adesea dispersate geografic în multe țări. Totodată, o boală poate fi extrem de rară într-o regiune sau etnie, dar frecvent identificată în alta. Este cazul talasemiei, care este rară în Europa de Nord, dar este frecventă în regiunea mediteraneană sau fibroza chistică (mucoviscidoza) — rară în populația asiatică, dar frecventă în cea caucaziană.

Studiile populației europene sugerează că circa 6-8% din aceasta, ar putea fi afectată de o maladie rară [6]. Uniunea Europeană a definit o maladie rară (Regulamentul UE privind medicamentele orfane din 1999) ca afecțiune a cărei prevalență nu este mai mare de 50 la 100 000 populație [9]. Totodată, American Orphan Drug Act (1983) a definit o maladie rară ca patologie

care afectează sub 200 000 persoane din țară, trasând o prevalență de 86 la 100 000 populație [15].

Maladiile rare sunt foarte numeroase, de regulă cronice, progresive, cu o speranță la viață redusă. În pofida heterogenității lor, maladiile rare au probleme comune legate de raritatea lor, care necesită o abordare holistică pe tot parcursul, începând cu momentul suspjecției, apoi confirmării diagnosticului și monitorizării ulterioare. Majoritatea provocărilor, precum sunt lipsa cunoștințelor și deficitul de expertiză, evoluția lor cronică, progresiv-degenerativă, indisponibilitatea tratamentului etio-patogenetic, dar și riscul înalt al decesului la vârstă precoce, sunt determinate de prevalența lor mică. Acest fapt a condus la modificarea abordării față de aceste maladii a lumii medicale, setându-le ca o prioritate a sănătății publice europene [8, 9].

Tehnologiile genetice, care avansează rapid, identifică noi mutații incriminate în dezvoltarea maladiilor rare, rezultând astfel în creșterea constantă a numărului de

circa 7000 nozologii deja cunoscute la moment.

Deși majoritatea bolilor rare au cauză genetice, există forme de rare de boli infecțioase, afecțiuni autoimune și unele forme de cancer, cauza cărora până în prezent rămâne necunoscută.

Pentru majoritatea bolilor rare, debutul clinic poate fi observat la naștere sau în copilărie, cum este în cazul atrofiei musculare spinale proximale, condrodisplaziei, neurofibromatozei, osteogenezei imperfecte, imunodeficienței combinate severe, fibrozei chistice sau sindromului Rett. Cu toate acestea, unele boli rare se manifestă la vârsta adultă, precum scleroza laterală amiotrofică, boala Huntington, boala Charcot-Marie-Tooth, imunodeficiență variabilă comună sau sarcomul Kaposhi.

Toți cei afectați de aceste boli se confruntă cu dificultăți similare în căutarea îndelungată a unui diagnostic corect, a informațiilor relevante și a direcției adecvate către specialiști. Impactul vieții cu o boală rară depășește domeniul medical. Astfel, probleme specifice sunt în egală măsură ridicate în ceea ce privește accesul la asistență medicală de calitate, dar sprijinul social, psihologic și financiar al întregii familii.

Comunitatea noastră se confruntă cu multiple inechități și vulnerabilități, inclusiv stigmatizare, incluziune și integrare dificilă, uneori imposibilă, în sistemul de învățământ preșcolar și școlar, discriminare și excludere socială.

Domeniul bolilor rare suferă de un deficit de cunoștințe medicale și științifice. O perioadă îndelungată, medicii, cercetătorii și factorii de decizie politică nu conștientizau impactul major al bolilor rare asupra societății, fapt care argumentează lipsa până de curând a cercetărilor extinse și a politicilor de sănătate privind problemele din acest domeniu. Până în prezent nu există tratament etiopatogenetic pentru majoritatea afecțiunilor rare, dar tratamentul existent și/sau îngrijirile medicale corecte deseori nu sunt disponibile apacienților cu boli rare din cauza costului înalt al acestora, deși este cert demonstrat că ele pot ameliora calitatea vieții celor afectați și le pot prelungi speranța la viață. Pentru unele nozologii din grupul bolilor rare există progrese impresionante, fapt care determină o activitate științifico-clinică intensă, dar și o solidarizare importantă cu unificarea internațională a eforturilor în domeniul cercetării bolilor rare.

Un prim pas de succes a fost implementarea programelor de screening neonatal pentru un diagnostic precoce al afecțiunilor tratabile, în care intervenția în timp util este esențială pentru a ameliora rezultatul pe termen lung. De la dezvoltarea primului screening neonatal pentru fenilcetonurie în anii 50-60 ai secolului XX, succesele în acest domeniu sunt remarcabile. Multe țări au extins numărul bolilor identificate prin screening în perioada neonatală. Cele mai recente completări la programele de screening au fost realizate prin introducerea tehnologiilor moleculare de screening pentru fibroză

chistică, imunodeficiență combinată severă și atrofie musculară spinală [13].

În cazul bolilor rare, registrele de pacienți sunt considerate a fi instrumente cheie pentru a obține o dimensiune suficientă a eșantionului pentru cercetarea clinică, pentru a ghida planificarea asistenței medicale și pentru a stimula dezvoltarea și evaluarea intervențiilor diagnostice și terapeutice. Registrele pacienților contribuie în mod semnificativ la medicina personalizată bazată pe dovezi în domeniul bolilor rare, deoarece pot fi utilizate în scopuri multiple, cum ar fi îmbunătățirea definiției cazurilor, revizuirea clasificării bolii, stratificarea riscului, precum și siguranța, eficacitatea, fezabilitatea, limitările și beneficiile strategiilor diagnostice și terapeutice în condiții reale [12].

O trăsătură distinctivă a monitorizării bolilor rare este necesitatea unei expertizei centralizate în cadrul unor centre specializate. În ultimii ani, au fost întreprinse mai multe acțiuni pentru a asigura abordarea multidisciplinară în managementul acestor pacienți. Un exemplu de succes în abordarea centralizată a unei maladii rare este fibroza chistică (FC).

Fibroza chistică este cea mai frecventă patologie ereditară poliorganică, caracterizată prin heterogenitate genetică marcată și polimorfism clinic cu insuficiență pancreatică exocrină, tulburări de nutriție și patologie pulmonară cronică. Această maladie este condiționată de mutații ale genei CFTR, care induc leziuni ale glandelor exocrine din organele vitale și are de regulă o evoluție și prognostic severe. Din punct de vedere fiziopatologic fibroza chistică este o exocrinopatie generalizată determinată de dereglarea transportului transepitelial al ionilor de clor la nivelul membranei celulare, ca rezultat glandele exocrine produc secrețe foarte vâscoase [17].

În prezent fibroza chistică este considerată cea mai frecventă maladie ereditară în populația pediatrică. Prevalența fibrozei chistice variază în funcție de originea etnică a unei populații, astfel patologia apare la aproximativ 1 din 3000 de nou-născuți vii la populația caucaziană din America de Nord și nordul Europei, la 1 din 17000 nou-născuți vii americani de origine africană și la 1 din 90000 de nou-născuți vii la populația asiatică. În Republica Moldova determinarea prevalența fibrozei chistice este dificil de apreciat în lipsa screening-ului neonatal, fiind estimată la valori similare populației europene de 1:2500 nașteri [17].

Majoritatea pacienților cu FC sunt diagnosticați în copilărie, prezentând forma "clasică" sau "tipică" a bolii. Această formă "clasică" prezintă, de obicei, una sau mai multe dintre caracteristicile fenotipice asociate precum sunt afecțiune bronho-pulmonară cronică, simptome gastrointestinale și malabsorbție, anomalii nutriționale, patoloie sinusale, azoospermie, dar și o concentrație ridicată de clorură de transpirație. Majoritatea pacienților cu FC (85%) vor prezenta și insuficiență pancreatică exocrină severă.

În 2017, Fundația pentru Fibroză Chistică a publicat ghidul de diagnostic pentru sugari, copii și adulți cu suspjecție de FC. Astfel, o concentrație scăzută de clor de transpirație (≤ 29 mmol/L) exclude efectiv FC, în timp ce o concentrație ridicată a acesteia (≥ 60 mmol/L) stabilește definitiv diagnosticul. În cazul suspiciunii clinice, dar cu o concentrație intermediară de clor de transpirație (30-59 mmol/L), ghidul recomandă efectuarea secvențierii genei CFTR sau testarea ADN de înaltă sensibilitate pentru a stabili prezența mutațiilor CFTR. Confirmarea genetică este recomandată pentru a confirma diagnosticul, consultul genetic al familiei și pentru a ghida tratamentele modulatorie (specifice mutațiilor) [10].

Prognosticul în FC este influențat de o serie de factori. Funcția pancreatică păstrată și genotipurile „mai blânde” sunt asociate cu un prognostic mai bun pe termen lung. Totodată funcția pulmonară scăzută, exacerbările respiratorii repetate, infecția pulmonară cronică cu *Pseudomonas* spp. și *Burkholderia cepacia* și starea nutrițională precară sunt asociate cu supraviețuire redusă. Important este că poate exista o variație fenotipică extrem de mare inclusiv la pacienții cu același genotip. Managementul FC constă în trei strategii principale: menținerea căilor respiratorii libere de secreție (tratament inhalator și chinetoterapie respiratorie zilnică); evitarea colonizării și/sau tratamentul agresiv al infecțiilor bronho-pulmonare și asigurarea stării nutriționale optime pe parcursul creșterii copilului, dar și în perioada adultă. În prezent tratamentul corector al mutațiilor genei CFTR sunt implimentate în multe țări europene, iar rezultatele sunt promițătoare [4].

Este internațional recunoscut faptul că rezultatele pentru pacienții monitorizați în cadrul centrelor specializate în FC sunt mai semnificativ mai bune comparativ cu cei care nu au aderat la o astfel de abordare. Cheia succesului unui centru specializat FC este echipa multidisciplinară, care ar trebui să includă consultanți, asistent medical, microbiolog, chinetoterapeut, dietetician, farmacist, psiholog clinician, asistent social și genetician clinic, toți necesită experiență în îngrijirea persoanelor cu FC. Totodată, membrii echipei multidisciplinare sunt, sunt așteptați să își mențină cunoștințele actualizate în domeniul FC prin dezvoltare profesională continuă, participarea la conferințe, audit și implicare în cercetare. Specialiștii centrelor FC organizează o rețea de comunicare cu specialiști la nivel național, cât și internațional, dar și asigură participarea cu date corecte în Registrul European al pacienților cu FC [5].

Evaluarea sistematică trimestrială a pacienților cu FC permite depistarea precoce și intervenția promptă pentru posibilele complicații asociate maladiei, precum sunt eșecul creșterii, sindromul de obstrucție intestinală distală, colonizarea pulmonară cu microorganisme noi (*Pseudomonas aeruginosa*, complexul *Burkholderia cepacia*, micobacteria nontuberculoasă ș.a.), progresarea rapidă a leziunilor pulmonare, afectarea hepatică

asociată FC, diabetul asociat CF și altele [2]. Aplicarea acestui concept a fost demonstrat rezultate bune și pentru alte boli cronice, cum ar fi diabetul zaharat [14] sau imunodeficiențele primare [11].

Imunodeficiențele primare cuprind un grup heterogen de afecțiuni ereditare caracterizate prin funcționarea deficitară sau chiar absentă a unuia sau a mai multor componente ale sistemului imun și care predispun la infecții frecvente și severe (bacteriene, virale, fungice, parazitare), la alterarea homeostaziei imune, boli autoinflamatorii, limfoproliferative, autoimune și neoplazice [16].

Se estimează că prevalența globală a imunodeficiențelor primare este de cel puțin 1/1000-1/5000 de nașteri, iar peste zece milioane de persoane suferă la nivel mondial de o formă de imunodeficiență primară [3]. Grupul imunodeficiențelor primare umane cuprinde 416 afecțiuni distincte, la baza cărora sunt cele 384 de mutații genetice moștenite identificate [16]. Conform Uniunii Internaționale a Științelor în Imunologie sunt descrise următoarele forme nozologice: deficitul imun predominant umoral, deficitul imun predominant celular, imunodeficiențele combinate (celulare T și B), deficitul imun prin lipsa/alterarea funcției fagocitare, deficit al sistemului complement, alte defecte ale imunității în-născute (mutații ale genelor care codifică receptorii toll-like sau alte molecule ale imunității nespecifice), anomalii ale reglării imune [3, 16].

Suspectarea unei imunodeficiențe primare reprezintă primul pas în diagnosticul corect al acestora. Imunodeficiențele primare pot debuta/deveni aparente clinic la orice vârstă, inclusiv din primele zile de viață, cum se întâmplă în deficitul imune grave de tip celular. Cu toate acestea, majoritatea imunodeficiențelor prezintă un debut copilărie sau chiar la vârsta adultă, ca și exemplu, cele de tip umoral, prin deficit de anticorpi.

În prezent sunt formulate semnele clinice sugestive pentru a suspecta o imunodeficiență primară: istoricul familial de IDP sau deces prematur inexplicabil; eșecul creșterii; necesitatea administrării antibioticelor intravenos sau și spitalizare pentru o infecție; șase sau mai multe infecții respiratorii virale per an (pneumonii, bronșite, sinuzite); patru sau mai multe infecții otice pe an; două sau mai multe episoade de sepsis, meningită, osteomieliță (per viață); două sau mai multe luni de antibioterapie fără efect; candidoză mucocutanată rezistentă sau recurentă; abcese cutanate profunde sau abcese ale organelor interne recurente; infecții cauzate de microorganisme neobișnuite sau și cu localizare neobișnuită; evoluție atipică a maladiilor hematologice sau autoimune; episoade repetate de diaree prelungită de etiologie necunoscută. Prezența a cel puțin două semne de suspjecție, din cele menționate, la un copil indică necesitatea testării ulterioare pentru a exclude o imunodeficiență primară [1].

În cazul formelor severe de imunodeficiență primară, screening-ul neonatal este salvator prevenind inițierea

vaccinării cu vaccinuri vii, dar și evoluția rapid-nefavorabilă prin infecții generalizate cu germeni agresivi [7]. În Republica Moldova nu există un program național de screening neonatal pentru imunodeficiențe primare. Diagnosticul precoce și instituirea promptă a terapiei corecte sunt cruciale pentru evoluția ulterioară a deficitului imun primar și pentru controlul eficient al impactului socioeconomic, la nivel individual și asupra sistemului sanitar. Scopul tratamentului este atingerea nivelului adecvat al markerilor statutului imun și al imunoglobulinelor, depistarea precoce și tratamentul adecvat al manifestărilor infecțioase și profilaxia complicațiilor [1].

Atingerea nivelului adecvat al markerilor statutului imun se realizează prin transplantul de măduvă osoasă, transplantul de celule stem hematopoietice, terapia genică, care actualmente nu sunt disponibile în Republica Moldova. Terapia de substituție cu imunoglobulină intravenoasă reprezintă tratamentul de primă linie în imunodeficiențele prin deficit de anticorpi, se face cu produse plasmatică de imunoglobuline, care conțin predominant IgG, dar și cantități reduse de IgA și IgM, în concentrații suficiente pentru a preveni sepsisul și pentru a reduce riscul de infecții [1, 3, 19].

Tratamentul menționat are scop ameliorarea parametrilor funcționali ai sistemului imun prin substituția componentei deficitare sau stimularea activității imune, precum și prevenirea complicațiilor imediate sau tardive. Astfel, pentru a optimiza managementul pacientului cu imunodeficiență primară este necesară supravegherea strictă a evoluției maladiei prin examene ambulatorii repetate sistematice cu evaluare clinică-paraclinică minuțioasă [11].

Sistemele de sănătate, și în special asistența pediatrică, au fost centrate în mod tradițional pe managementul bolilor acute/transmisibile episodice. În rezultat, au fost înregistrate progrese globale substanțiale în reducerea mortalității infantile: numărul total al deceselor copiilor sub 5 ani la nivel mondial a scăzut de la 12,6 milioane în 1990 la 5,0 milioane în 2020 [18].

În ultimile decenii o nouă provocare solicită atenția sistemelor de sănătate pentru a răspunde la creșterea numărului de boli netransmisibile inclusiv la copii și adolescenți. Sistemele de sănătate se adaptează rapid pentru a asigura monitorizarea și tratamentul afecțiunilor cronice, inclusiv dezvoltarea de noi abordări de îngrijiri îndelungate cu susținerea îngrijitorilor. Un imperativ al copilăriei și adolescenței sunt și perioadele critice de dezvoltare când sunt stabilite obiceiuri și rutine, care pot accelera progresia maladiei.

European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines (2018) pune accent pe asistența ambulatorie a pacientului cu FC, acest fapt fiind o tendință majoră în majoritatea pacienților cu patologie cronică. Studii importante în domeniu au demonstrat ineficiența internării în lipsa semnelor de exacerbare severă a procesului bronho-pulmonar cronic al pa-

cienților cu FC. Internările neargumentate determină colonizarea arborelui bronșic al pacienților cu FC cu germeni polirezistenți, fapt care agravează starea clinică a pacienților și reduce din speranța la viață. Necesitatea unui tratament în condiții de staționar apare doar în cazul imposibilității realizării acestor tratamente în condiții de ambulator [5].

Centrul Ambulator de Fibroză Chistică și alte Maladii Rare a fost organizat cu suportul Ministerului Sănătății RM și al partenerilor de la Asociația de FC Mukoviscidose e.V. Germania în cadrul Programului Național de prevenire și reducere a mortalității și morbidității copiilor prin malformații congenitale și patologii ereditare pentru anii 2013-2017.

Centrul a început activitatea în luna februarie 2015, în cadrul Departamentului Consultativ Specializat Integrat al IMSP Institutul Mamei și Copilului, fiind o structură funcțională care are rolul de a coordona întreaga activitate ce ține de pacienții cu fibroză chistică din Republica Moldova (copii și adulți), inclusiv monitorizarea, evaluarea și recomandarea preparatelor specifice pacienților cu FC.

În anul 2020 în cadrul Centrului Ambulator de Fibroză Chistică și Alte Maladii Rare a fost extins spectrul copiilor cu maladii rare ce au beneficiat de consult, precum sunt copii cu fibroză chistică, copii cu displazii bronhopulmonare și copii cu suspexție/diagnostic de imunodeficiență primară. Direcția monitorizării pacienților cu imunodeficiență primară este susținută de Laboratorul de alergologie și imunologie clinică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Cu siguranță, copiii cu maladii rare nu sunt majoritatea pacienților pediatrici, dar există o serie de afecțiuni cronice pe care le putem aborda cu succes. Subiectul bolilor cronice este pus prea repede în coșul "dificil sau incurabil", dar avem multe de învățat, de la pacienții și de la familiile lor, de la sistemele de sănătate care au implementat programul bolilor rare și realizează succese în acest domeniu.

BIBLIOGRAFIE

1. Bonilla F. et al. Primary Immunodeficiency Workgroup. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2015, vol. 136(5): 1186-1205
2. Borowitz Dr. et al. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2002, vol. 35(3), p. 246-259
3. Bundy V., Barbieri K., Keller M. Primary immunodeficiency: Overview of management. In: *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/primary-immunodeficiency-overview-of-management>
4. Burchell PR, Durieu I, Chiron R, et al. Rapid Improvement after Starting Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor

- in Patients with Cystic Fibrosis and Advanced Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204:64
5. Castellani C. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. 2018, vol. 17 (2), p. 153-178
 6. Council of the European Union. Council recommendation on action in the field of rare diseases – 2947th employment, social policy, health and consumer affairs – council meeting. 2009.
 7. El-Sayed Zeinab A. , Radwan Nesrine . Newborn Screening for Primary Immunodeficiencies: The Gaps, Challenges, and Outlook for Developing Countries. *Front. Immunol.* 2020 Sec. Primary Immunodeficiencies. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02987>
 8. European Union. Directive 2011/24/EU of the European Parliament and of the Council of 9 March 2011 on the application of patients' rights in cross-border healthcare. 2011. Official Journal L 018, 22/01/2000 P. 0001 – 0005
 9. European Union. Regulation (EC) N°141/2000 of the European Parliament and of the Council of 16 December 1999 on orphan medicinal products. Official Journal of the European Communities 22. 1. 2000
 10. Farrell P. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *The Journal of Pediatrics.* 2017, vol. 181, p. S4-S15. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
 11. Jolles S., et al. Screening protocols to monitor respiratory status in primary immunodeficiency disease: findings from a European survey and subclinical infection working group. *Clin Exp Immunol.* 2017;190(2):226-234. doi: 10.1111/cei.13012
 12. Kölker S. et al. Rare Disease Registries Are Key to Evidence-Based Personalized Medicine: Highlighting the European Experience. *Frontiers in Endocrinology.* Vol. 13, 2022. doi=10.3389/fendo.2022.832063
 13. Loeber J., et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Mar 5;7(1):15. doi: 10.3390/ijns7010015
 14. Morrison F. et al. Encounter frequency and serum glucose level, blood pressure, and cholesterol level control in patients with diabetes mellitus. *Arch Int Med* 2011; 171:1542-50
 15. Orphan Drug Act: Background and Proposed Legislation in the 107th Congress. CRS Report for Congress, July 25, 2001
 16. Pinteia I, Dobrican C, Muntean A et al. Imunodeficiențele primare umorale – principii de tratament. *Alergologia,* 2021, V(4). doi: 10.26416/Aler.6.4.2021.5820
 17. Turcu O. Particularitățile etiopatogenice, clinice și terapeutice în afectarea aparatului digestiv la copiii cu fibroză chistică. Teza de doctor în medicină, Chisinau, 2012
 18. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). 'Levels & Trends in Child Mortality: Report 2021, Estimates developed by the United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimation', United Nations Children's Fund, New York, 2021
 19. Wekell P., Hertting O., Holmgren D., et al. Fifteen-minute consultation: Recognising primary immune deficiencies in children. *Archives of Disease in Childhood — Education and Practice* 2019;104:235-243. doi:10.1136/archdischild-2018-315484

NATALIA GAVRILIUC, INA PALII, GRIGORE PAUN, ANATOLIE CARAMAN

DIAGNOSIS AND SURVEILLANCE OF AORTIC DILATION AT CHILDREN WITH CONGENITAL AORTHO PATIES

¹IMSP Institute of Mother and Child (Director – Dr. of Medical Sciences, Associate Professor, S. Gladun)

РЕЗУМАТ

DIAGNOSTICUL ȘI SUPRAVEGHEREA DILATĂRII AORTICE LA COPII CU AORTOPATII CONGENITALE

Cuvinte cheie: aortopatii congenitale, copii, tipuri de dilatări aortice.

Introducere. Aortopatiile congenitale (AoC) la copii implică remodelări vasculare la nivel de țesut vascular cu apariția unor dilatări de aortă, ce pot evolua în anevrisme, disecții sau rupturi de aortă.

Material și metode. A fost realizat un studiu analitic de urmărire pe un eșantion de 150 copii cu AoC. Diagnosticul AoC a fost stabilit conform criteriilor clinice și paraclinice ale unei malformații congenitale cardiace la copil. La acest grup de copii au fost evaluate datele ecocardiografice ale diametrelor aortice segmentate iar dilatarea aortei a fost apreciată conform scorurilor Z (Detroit Data).

Rezultate. S-au obținut următoarele tipuri de AoC: stenoza aortică (SAo) în 38,0% (n=57) respondenți, coarctăție de aortă (CAo) au fost 32,0% (n=48), copii cu valvă aortică bicuspidă (VAB) au fost 26,0% (n=39), iar copii cu sindroame genetice au fost 4% (n=6). Un grup aparte l-au constituit patologii combinate: SAo+VAB – 29,0% (n=43,5) din totalul subiecților iar, SAo+CAo — 17,0% (n=25). Tipurile de dilatări aortice au fost: dilatare de tip tubular, porțiunea ascendentă în 47,2% (n=42), porțiunea descendentă 33,6% (n=29), dilatare regiunea arcului aortic 11,2% (n=10), dilatare bulbară la nivelul sinusului Valsalva 8,0% (n=7) copii.

Concluzii. Dilatarea aortei este întâlnită frecvent la pacienții cu AoC. Cel mai frecvent tip de AoC la copii a fost SAo. Cel mai răspândit tip de dilatare aortică a fost dilatarea tubulară la nivelul aortei ascendente iar cel mai rar la nivelul arcului aortic.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИКА И НАБЛЮДЕНИЕ ЗА РАСШИРЕНИЕМ АОРТЫ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ АОРТОПАТИИ

Ключевые слова: врожденные аортопатии, дети, виды дилатации аорты.

Введение. Врожденные аортопатии (BAo) у детей включают remodelирование сосудов на уровне сосудистой ткани с появлением дилатаций аорты, которые могут развиваться в аневризмы, расслоения или разрывы аорты.

Материал и методы. Проведено последующее аналитическое исследование на выборке из 150 детей с BAo. Диагноз BAo устанавливали на основании клинических и параклинических критериев врожденного порока сердца у ребенка. В этой группе детей оценивали эхокардиографические данные диаметров сегментированной аорты и дилатацию аорты оценивали по шкале Z (Detroit Data).

Полученные результаты. Были получены следующие виды BAo: аортальный стеноз (CAo) у 38,0% (n=57) респондентов, коарктация аорты (KAo) у 32,0% (n=48), дети с двустворчатым аортальным клапаном (ДАК) у 26,0% (n=39), а детей с генетическими синдромами — 4% (n=6). Отдельную группу составила сочетанная патология: SAo + ДАК – 29,0% (n=43,5) от общего числа обследованных и SAo+KAo – 17,0% (n=25). Виды дилатации аорты: тубулярная дилатация, восходящая часть 47,2% (n=42), нисходящая часть 33,6% (n=29), дилатация области дуги аорты 11,2% (n=10), бульбарная дилатация на уровне синус Вальсальвы 8,0% (n=7) детей.

Выводы. Расширение аорты часто встречается у пациентов с BAo. Наиболее частым типом у BAo детей была CAo. Наиболее распространенным типом дилатации аорты была тубулярная дилатация на уровне восходящей аорты и наиболее редкой на уровне дуги аорты.

INTRODUCTION

Congenital aortopathies (CAo) lead to increased global cardiovascular mortality, both in childhood and adulthood. These entities include: aortic stenosis (AoS), aortic coarctation (AoC), bicuspid aortic valve (BAV), Marfan syndrome (MS), Ehlers-Danlos syndrome, Turner syndrome, and others (1, 2). According to the estimated incidence in the specialty literature, aortic stenosis constitutes 2-11% of the total number of congenital heart diseases (CHD) in children, with a prevalence of 3-5 cases per 1000 live births. Aortic coarctation (AoC) accounts for 5-8% of cases, with a prevalence of 3 to 10.000 live births. Aortic dilatation occurs in 0.4% of patients with CAo, aortic valvulopathies (BAV) are the most common malformations (prevalence 1-2%) and have a risk of dissection up to 40% (2, 3). In children, as opposed to adults, aortopathies are sometimes completely asymptomatic, which camouflages the suspicion of developing a complication. Congenital aortopathies require early diagnosis and prompt therapy to improve the extremely unfavorable prognosis in some cases. These patients have the clinical symptoms of cardiac or vascular remodeling installed over time. In this context, the assessment of aortic dilatation and the type of aortic dilatation is essential for predicting possible complications in development at children with CAo.

Based on these assumptions and beliefs, we would like to emphasize the value of this research project in order to determine the prognostic elements capable of positively influencing the future of children with CAo.

MATERIAL AND METHODS

To achieve *the purpose and objectives of the research*, an analytical follow-up study was planned.

General design and study population. During 2016–2019, 150 children with CAo were examined, according to the developed study protocol. The study project was carried out within the IMPH IMC, at the Department of Pediatrics of the Pediatric Cardiology Clinic. At the initial stage, 150 selected children with CAo were complex examined. Based on the obtained data (two-dimensional echocardiography) and the anthropometric parameters, the Z scores were calculated (Detroit Data) for each diameter of the aorta. Criterion that allowed us to appreciate the children with changes in diameter (dilatation) at the level of the aorta was score $Z > 2$ DS(4). Inclusion criteria were: children aged 1 month to 17 years, 11 months and 29 days with CAo; diagnosis confirmed by AoS with $PG > 30$ mmHg, CAo operated/unoperated; patients with BAV and genetic syndromes that involve the aorta: Marfan, Turner, etc.; presence of the agreement to participate in the study by the tutor and the assent from the children ≥ 14 years old. Exclusion criteria: children (parents or carers) who refuse to participate in the study; patients with severe concomitant pathologies (renal, hepatic impairment, terminal

stage, with severe neurological pathologies); children with acquired (rheumatic) valvulopathies.

The evaluation of patients was performed in the following way:

Stage 1. Using the inclusion and exclusion criteria, 150 children with CAo were admitted to the research, who formed the general research sample, they were subjected to a thorough investigation, specifying the prenatal and postnatal history, disease history, current status, physical examination (anthropometric indices: weight, height, body surface area), laboratory examinations of an obstructive CHD, basic instrumental examinations (two-dimensional EcoCG and color Doppler.)

Stage 2. By means of the two-dimensional echocardiographic examination and the calculation of the Z score was obtained the batch of children with modifications of the aortic diameters (dilatation). Initially the echocardiographic examination based on the morphology of the aorta was performed at 6 levels of the aortic segments: root of the aorta (diameter of the valvular ring, diameter of the sinus Valsalva, diameter of the sinotubular junction); ascending aorta; aortic arch (between the brachiocephalic trunk and left subclavian artery); descending aorta (immediately below the aortic isthmus). Morphometry of the aorta was performed according to Petterson's criteria with the Toshiba Aplio 300 MODUS TUS-A300 echocardiographic model, and the Z-score calculation — after Detroit Data (4). The diameter of the aortic ring was fixed at the distance between the points of articulation of the valves, during systole, in the long axis parasternal ultrasound dial. The diameter of the sinus Valsalva was assessed in the left parasternal section in the maximal size of the systole. Also in the same quadrant, the diameters of the sinotubular junction and the proximal ascending aorta were also appreciated. The diameter of the aortic arch was measured in the suprasternal echocardiographic quadrant, long axis, in the maximum systolic dimension between the brachiocephalic trunk and the left common carotid artery. And the diameter of the proximal descending aorta was measured in the suprasternal quadrant, long axis, in the maximal size of the systole in the immediate vicinity of the aortic isthmus, distal to the left subclavian artery.

Stage 3. Subsequently, the values of the Z score were calculated, online, by introducing the values of the aortic diameter (cm) relative to the area of the child's body surface (height — cm, weight — kg), based on which the study sample appreciated children with diameter changes in the aorta (Z score > 2 DS) and children without diameter changes in the aorta (Z score ≤ 2 DS). The first batch consisted of 89 children — 62 boys and 27 girls, with an average age of 102.8 ± 7.13 months, and the second of 91 children (30 ineligible children with $Z = 2$ DS score), respectively 61 children — 48 boys and 13 girls, with an average age of 121.4 ± 7.2 months.

Stage 4. All forms of CAo found in the research were investigated, the types of aortic dilatations being evalu-

ated as the risk factors in the development of a complication of the CAo such as aneurysm, dissection, aortic rupture.

Ethical considerations. The consent of the parents or the legitimate guardian and the consent of the children aged ≥ 14 years were obtained; they were not paid, they did not bear financial expenses related to the study participation. The study was approved by the Research Ethics Committee of the State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu (report No. 76 of 12.05.2017).

The given scientific research is an analytical tracking study, in which several statistical methods were used: historical, comparative, biostatistic, observational, mathematical.

Statistical analysis. The statistical analysis of the obtained results was performed by several methods of assessing the truthfulness: the χ^2 matching criterion, U-Fisher criterion, t-Student criterion of comparing the mean values, correlation analysis, Odds Ratio (OR), discriminant analysis and the analysis logistic regression.

RESULTS

Despite the multiple researches that had as objective the evaluation and definition of the evolutionary particularities of the CAo, there are still many obscure and contradictory moments regarding to the interpretation of the character and structural changes in dynamics in the context of the clinical manifestations in children with these pathologies. The essence of the correct and timely approach of a child with CAo is to evaluate the risk of developing a complication (dilatation, aneurysm, dissection) with the potential for premature death, and one of the main components of this approach is the long-

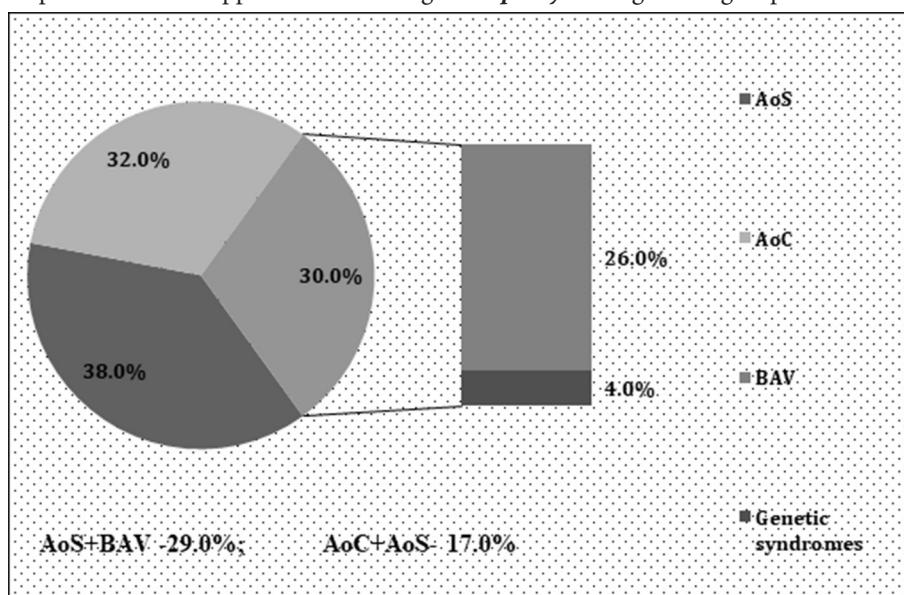
term follow-up, with the appreciation of the elements displayed by expansion to certain levels of the aorta.

Analysis of the distribution of the study participants according to age groups. The study included children aged 1 month to 17 years 11 months and 29 days (mean age = 10 ± 5.19 months or 9.2 years). These children were divided into two groups according to the aortic diameter changes presented. One batch of children were those with expanded diameters and another with unchanged diameters. Group I consisted of 89 children (59.3%), of whom 18 (20.2%) aged ≤ 1 year (≤ 12 months), 11 (12.4%) aged 1–5 years (12–60 months), 29 (32.6%) aged 5–12 years (60–144 months) and 31 (34.8%) aged > 12 years. Group II consisted of 61 (40.6%) children, of which one (1.6%) under the age of ≤ 1 year (≤ 12 months), 10 (16.4%) aged between 1 and 5 years (12–60 months), 26 (42.6%) 5–12 years (60–144 months) and 24 (39.6%) over 12 years.

According to the data presented in Table 1, there is a presence of CAo with changes in diameter at the level of the aorta (score $Z > 2$ DS) in subjects aged ≤ 1 year (≤ 12 months) in 20.2% cases, confirming the possibility of installation of the expansive type complications (dilatation, dissection, aortic rupture) from an early age.

Analysis of the study participants distribution according to the environment of origin. The prevalence of children from rural versus urban areas was recorded in the study, the same legality being maintained in the research groups, respectively 74 (83.1%) of children from group I and 51 (83.6%) from group II were from the rural area vs 15 (16.9%) and 10 (16.4%) children of urban origin ($\chi^2 = 0.006$; $p > 0.05$).

The structure of the subjects included in the research according to the model of congenital / genetic aortopathy. The general group of children included the



Note: AoC-Aortic coarctation, AoS-Aortic stenosis, BAV-bicuspid aortic valve

Figure 1. Structure of the subjects included in the research according to the type of congenital and genetic aortopathy and their combinations.

following subgroups of aorta pathologies: first group was represented by children with AoS – 38.0%, second with AoC – 32.0%, third with BAV – 26.0%, and the fourth group included children with the genetic syndromes – 4.0%, a separate group constituted the combined pathologies: AoS + BAV – 29.0% of the total subjects and, AoS + AoC – 17.03%, (Figure 1).

Existing studies demonstrate an increased rate of complications in subjects with CAo, especially in combination cases (AoC + BAV). Aortic dilatation can occur in different aortic segments, appearing in a bulbar form that is installed at the root of the aorta, and the tubular form — at the level of the ascending aorta. Knowing the design of dilation and the level of impairment in a given CAo facilitates the prediction of aneurysm, dissection or aortic rupture. Two pathologies are known to have an increased risk of aortic dissection: aortic bicuspid

valve (risk of dissection estimated at 0.4%) and Marfan syndrome (\approx 40% of the subjects develop acute aortic dissection).

Analysis of the forms of dilatations at the level of the aorta as risk factors in the specific complications of congenital aortopathies in children. Having confirmed the types of CAo in children and performing at the initial stage the distribution of the general group according to the presence or absence of aortic dilation in relation to anthropometric indices (Z score), we considered it essential to assess the form of this dilation as a risk factor in the occurrence of a complication of giant aneurysm and/or aortic dissection. The results obtained are shown in Figure 2.

In this research, evaluating the dilated aortic diameters, we found that on the first place is the dilation of the ascending aorta, which usually has a tubular dilation — 42 (47.2%) of children. On the second place is the dilati-

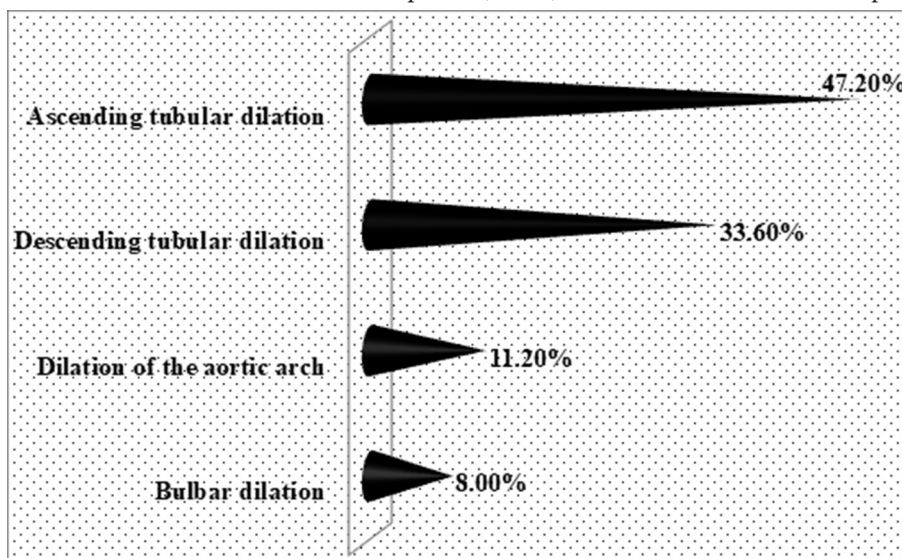


Figure 2. Forms of dilatations in children with congenital aortopathies

on of the descending aorta — the isthmus, recorded in 29 (33.6%) participants in the study. Subsequently, 10 (11.2%) cases showed dilatation in the diameters of the aortic valve ring and transverse aortic arch, and in the Valsalva sinus — bulbar dilation in only 7 (8.0%) children. Association of dilated segments of the aorta is commonly found in CAo. In about 7.9% (n=7) of cases, children showed dilatation of diameters at the level of two different aortic portions: the segment of ascending aorta and descending aorta and the level of the aortic valvular ring with the portion of the sinus Valsalva. In 4.5% (n=4) cases they developed aortic diameter dilatation concomitantly at the level of the aortic valve ring and in the isthmus portion of the descending aorta; the rest of the combinations were recorded in unique cases. The specificity of the development of the complications within the congenital aortopathies is depending on the model of aortic dilatation which in turn depends on the profile of congenital aortopathy confirmed. Thus, studies have shown that ascending tubular dilation has tropism over the bicuspid aortic valve and aortic stenosis,

and both are most commonly complicated with aortic dissection (5). Bulbar dilation is a greater risk of developing an aortic rupture dissection and we may have it at a higher rate in the genetic syndromes with aortic defect (Marfan syndrome) (6). Within aortic coarctations and genetic syndromes, such as Turner syndrome, the descending tubular dilatation is associated with the risk of aortic aneurysms (7).

DISCUSSIONS

The researches reported in recent years pay close attention to the factors that may favor the development of major complications in CHD (8). In this context, a particular role is played by an obstructive category of valvulo-vascular CHD, with major risk of developing lethal complications, because they arise with an expansive mechanism post-obstruction (1, 5). This group of cardiac malformations are congenital aortopathies (CAo) — relatively new concept in pediatric cardiology of the Republic of Moldova. We initiated this research,

because the incidence of CAo (about 10-15% from the total CHD) in children is increasing (1, 6).

Congenital aortopathies lead to rised global cardiovascular mortality, both in childhood and in adulthood. In children, as opposed to adults, aortopathies are sometimes completely asymptomatic, which camouflages the suspicion of developing a CAo complication (9). Congenital aortopathies require early diagnosis and prompt therapy to improve the extremely unfavorable prognosis in some cases. Recently, the Global Burden Disease Project 2010 demonstrated that the overall mortality rate from CAo complications (aneurysms, dissections, aortic rupture) increased from 2.49 to 2.78 at 100.000 inhabitants in period of 1990-2010, with higher rates for males (2, 10). The information presented demonstrates the importance of its research and that the topic is actual. The treated subject is fundamental and extremely interesting regarding the consequences that we can monitor by studying the evolution of a certain type of congenital aortopathy. Researching the factors involved in the occurrence of a complication, as aortic dilation, can prevent a complication from CAo which sometimes can be fatal. These factors have a predictive role in the prophylaxis of valvulo-vascular remodeling, developed progressively in children with CAo (11). The discriminant selective analysis of the study group allowed to highlight groups of risk factors for probability of occurrence of a specific CAo complication: factors related to the form of CAo and factors related to the model of aortic dilation.

CONCLUSIONS

1. The type of CAo, according to the obtained results plays an important role in the appearance of dilation, aneurysm, dissection, aortic rupture. In the study being recorded not only CAo as isolated entities (AoS, AoC, BAV, genetic syndromes), but also valvulo-vascular combinations (BAV + AoS, BAV + AoC, BAV + genetic syndromes etc.)
2. The analysis of the variety of aortic dilations as risk factors in the complications of CAo in children found that the dilatation of the ascending aorta is on the first place, which usually has a tubular dilation (47.2%); on the second place is the dilation of the descending aorta (33.6%), in 10 (11.2%) cases, there were dilations in the diameters of the aortic valve ring (11.2%), the transverse aortic arch (11.2%) and the Valsalva sinus (8.0%).

CONFLICT OF INTERESTS

The authors do not declare any conflict of interest.

REFERENCE

1. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for

the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017 Aug 26;38(36):2739-91. Available from: 10.1093/eurheartj/ehx391 [Accessed 04.03.2020]

2. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014 Aug 29;35(41):2873-926. Available from : 10.1093/eurheartj/ehu281 [Accessed 04.03.2020]
3. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Vol. 38, Issue 36(21):2739–2791. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391> [Accessed 04.03.2020]
4. Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriadis JA. The mystery of the Z-score. *Aorta*. 2016 Aug;4(04):124-30. Available from: 10.12945/j.aorta.2016.16.014 [Accessed 04.03.2020]
5. Zanjani KS, Niwa K. Aortic dilatation and aortopathy in congenital heart diseases. *Journal of cardiology*. 2013 Jan 1;61(1):16-21. Available from: 10.1016/j.jjcc.2012.08.018 [Accessed 04.03.2020]
6. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanoli R, Colonna PL, Bettuzzi MG, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *The American journal of cardiology*. 2005 Jan 15;95(2):292-4. Available from: 10.1016/j.amjcard.2004.08.098 [Accessed 04.03.2020]
7. Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, Chatterjee S, Ramaswamy P, Lytrivi ID, et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *The American journal of cardiology*. 2009 Jan 15;103(2):266-70. Available from: 10.1016/j.amjcard.2008.09.062 [Accessed 04.03.2020]
8. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016 Dec 23;18(3):254-75.:10.1093/ Available from ehjci/jew335 [Accessed 04.03.2020]
9. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 16;53(24):2288-95.

- Available from: 10.1016/j.jacc.2009.03.027 [Accessed 04.03.2020]
10. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *The American journal of cardiology*. 2012 Oct 15;110(8):1189-94. Available from: 10.1016/j.amjcard.2012.05.063 [Accessed 04.03.2020]
 11. Yetman AT, Graham T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 10;53(6):461-7. Available from: 10.1016/j.jacc.2008.10.035 [Accessed 04.03.2020]

ANA MIȘINA

LEIOMIOM UTERIN LA ADOLESCENȚĂ

*Secția ginecologie chirurgicală, IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Chișinău, Republica Moldova*

ABSTRACT

UTERINE LEIOMYOMA IN ADOLESCENCE

The article presents a clinical observation of symptomatic uterine leiomyoma in an 18-year-old teenager. A brief review of the literature on the frequency, diagnosis and treatment of uterine leiomyomas in adolescents is presented.

Keywords: uterine leiomyoma • laparotomy • myomectomy • adolescent

REZUMAT

LEIOMIOM UTERIN LA ADOLESCENȚĂ

În acest articol este prezentat un caz clinic de miom uterin simptomatic la o adolescentă de 18 ani. Este prezentată o scurtă trecere în revistă a literaturii privind frecvența, diagnosticul și tratamentul leiomiomelor uterine la adolescente.

Cuvinte-cheie: leiomiom uterin • laparotomie • miomectomie • adolescentă

INTRODUCERE

Leiomiomele uterine (sau fibrozii uterini) prezintă cele mai frecvente tumori benigne care provin din miometrul uterului [1-3]. Frecvența leiomiomului uterin (LU) se întâlnește la o treime din femeile de vârstă reproductivă și crește odată cu vârsta. Este stabilită la 40-60% dintre pacientele în vârstă de 35 de ani cu ascensiune până la 70-80% spre 50 de ani, în dependență de rasă [1, 3, 4].

În adolescență LU se întâlnește extrem de rar și în literatura de specialitate sunt publicate doar cazuri unice [5]. Până în prezent, nu există ghiduri definitive pentru tratamentul LU la adolescente, și principiile de bază ale tratamentului medical și chirurgical sunt extrapolate din principiile tratamentului LU la populația adultă [6-8]. Luând în considerație raritatea LU la adolescente, prezentăm observație clinică proprie.

DESCRIEREA CAZULUI CLINIC

Pacienta de 18 ani (G0, P0), virgo, a fost internată în mod urgent în secția de ginecologie chirurgicală cu acuze la slăbiciune generală, fatigabilitate, eliminări sangvinolente abundente timp de o săptămână. Pe parcursul ultimilor trei luni acuză menstruații abundente cu cheaguri. În antecedente probleme similare în familia ei n-au fost.

Menarha la 12 ani, durata de 4-5 zile, regulate, mo-

derate, ultimile 3 luni abundente, cu cheaguri până la 8-10 zile. La internare starea grav-medie, stabilă. Pielea curată, palidă. Tensiunea arterială 140/80 mmHg, Pulsul – 92 bătăi pe minut. Din vagin eliminări sangvinolente, abundente, cu cheaguri. La examenul fizic extern – 175 cm, greutatea – 69 kg, BMI = 22.5 kg/m². Caracteristicile sexuale secundare după Tanner – gradul V. La examenul ultrasonografic, efectuat din motivul sângerărilor abundente s-a depistat miom uterin cu creștere centripetă. Pentru stabilirea mai precisă a topicii nodulului miomatos față de cavitatea uterului și organele adiacente, excluderii malignizării s-a efectuat investigație prin imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) (**Fig. 1**) la care s-a depistat: uterul anteflexio, anteversio 9.7x8.2x10.2 cm cu nodul miomatos submucos 6.9x7.1x7.5 cm pe picior lat situat la nivelul peretelui antero-lateral ½ superioară pe dreapta 4.0 cm în diametru, intens vascularizat cu semne de degenerescență intrastromală notificate prin priza accentuată neomogenă a agentului de contrast, prezentând deformarea cavității uterine și subțierea accentuată a miometrului până la 0.65 cm. În concluzie: nodul miomatos uterin submucos masiv cu semne de degenerescență la nivelul peretelui antero-lateral pe dreapta cu dimensionarea accentuată a uterului și efect de masă asupra vezicii urinare. Analiza generală de sânge la internare: hemoglobina – 58 g/l, eritrocitele – 2.0x10¹²/l, leucocitele – 5.4x10⁹/l, trombocitele – 302x10⁹/l. Protrombina – 87%, fibrinogenul – 2.6 g/l.

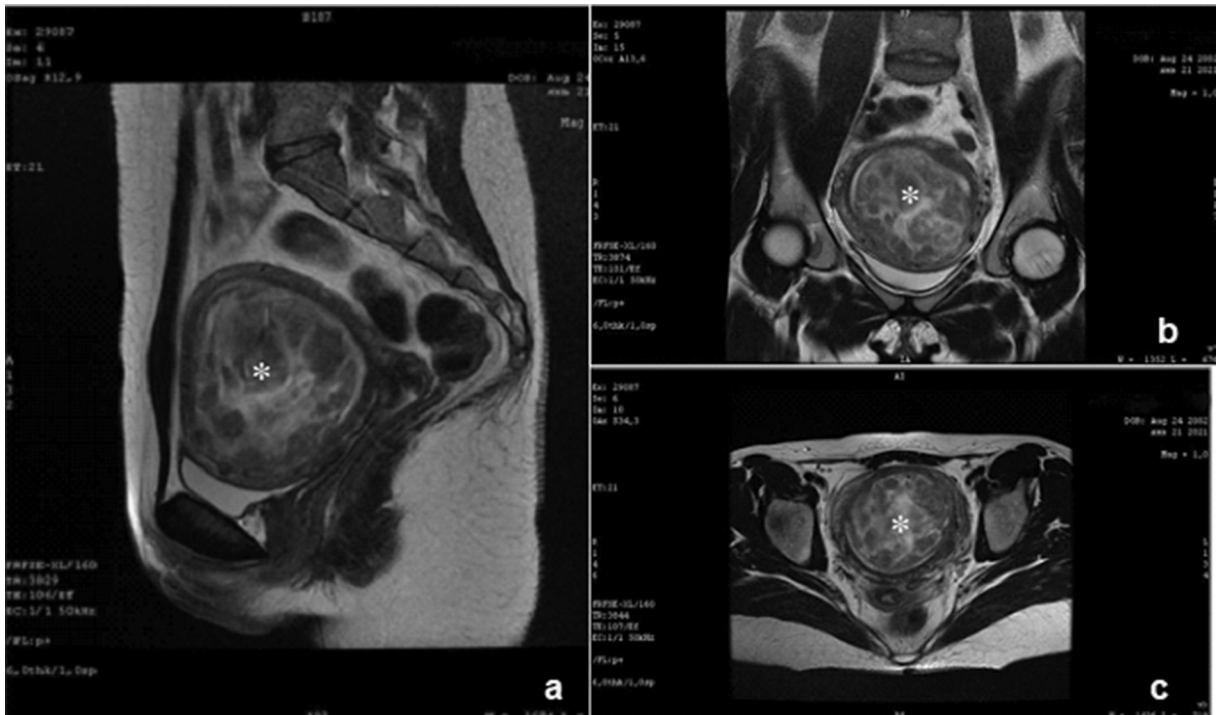


Fig.1. Imagistică prin rezonanță magnetică, proiecție (a) sagitală (b) frontală (c) axială: nod miomatos al corului uterin 6.9x7.1x7.5 cm (*)

S-a inițiat terapie intensivă cu hemotransfuzii de masă eritrocitară – 3 unități (814 ml), plasmă proaspăt congelată, uterotonice, antianemice. Peste trei zile, după stoparea hemoragiei și indicii hemoglobinei de 107 g/l, eritrocite $3.4 \times 10^{12}/l$, pacienta a fost supusă intervenției chirurgicale de laparotomie, miomectomie, drenarea uterului și cavității abdominale. La revizia uterului s-a depistat un nodul miomatos din peretele anterior cu creștere centripetă (Fig. 2).

S-a efectuat incizie longitudinală pe peretele anterior al uterului în partea lui proeminentă și s-a enucleat nodulul. În timpul enucleării a fost deschisă cavitatea uterului ce a necesitat plasarea unui tub de dren din silicon cu restabilirea integrității endometrului, loja nodulului fiind apoi suturată cu vicryl (0). Peritonizarea efectuată cu sutură de „cojocar” sau „baseball” (Fig. 3). S-a efectuat drenarea cavității abdominale. Hemoragie intraoperatorie

estimată a fost minimală. Macropreparatul înlăturat prezenta o formațiune dur-elastică, de culoare alb-gălbuie, la secțiune cu zone de edem și necroză (Fig. 4). Rezultatul histologic al preparatului înlăturat – leiomiomfuziformo-celular cu zone celulare epitelioidoide, focare ischemice în dereglări circulatorii și microcalciferi celulare.

Perioada postoperatorie a decurs fără particularități, pacienta fiind externată la a 7 zi postoperator. Supravegherea peste 12 luni – pacienta asimptomatică, după datele clinice și ultrasonografice recidivă lipsește.

DISCUȚII

Pentru prima dată în literatura anglo-saxonă în 1969 Wisot AL. a descris LU la o fetiță de 15 ani cu hemoragie uterină care a necesitat efectuarea miomectomiei abdominale [9]. Moroni RM. și coaut. (2015) au pu-



Fig.2. Leiomiom uterin



Fig. 3. Miomectomie finalizată

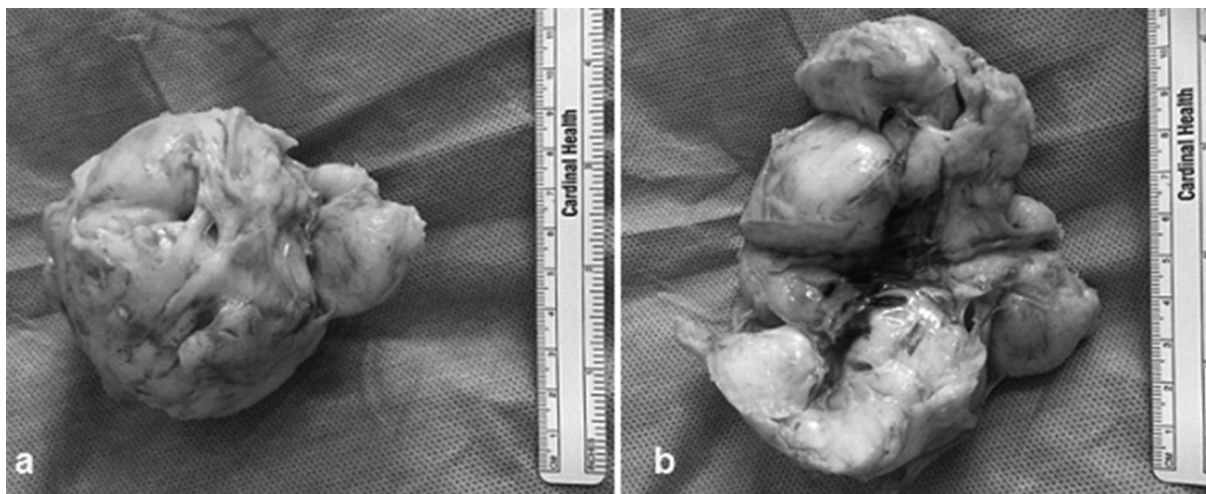


Fig.4. Macropreparatul(a), leiomiom uterin în secțiune (b)

blicat un review sistemic al literaturii referitor la LU la adolescente în baza datelor de pe PubMed/MEDLINE, EMBASE pe o perioadă din 1965 până în 2014 și au stabilit că în literatura de specialitate au fost publicate doar cazurile a 19 adolescente cu LU care au necesitat diferite intervenții chirurgicale [5].

Pentru a clarifica frecvența LU la adolescente, în prezent a fost efectuată o căutare în bazele de date PubMed și Google Scholar până anul 2022 folosind cuvintele cheie “uterine leiomyoma”, “uterine fibroids”, “adolescent”. Numărul total de cazuri documentate de LU la adolescentele care au necesitat diverse intervenții chirurgicale și publicate în literatura de specialitate a fost de 36 de cazuri [6-41], și caracteristicile acestor observații sunt prezentate în Tabelul 1. Vârsta medie a pacienților pediatrici cu LU a fost de $15,6 \pm 0,3$ ani (de la 12 până la 19 ani) iar distribuția pe vârstă a fost: 12 ani — 2(5,6%), 13 ani — 1(2,8%), 14 ani — 3(8,3%), 15 ani — 15(41,6%), 16 ani — 8(22,2%), 17 ani — 2(5,6%), 18 ani — 3(8,3%) și 19 ani — 2(5,6%).

Manifestările clinice ale LU la adolescente au inclus: sângerare uterină anormală [8-10, 13, 15, 17-19, 26, 27, 29-31, 36, 37, 40, 41], dureri pelvine [6, 11-14, 23, 26, 27, 31, 33, 35, 38-40], durere în regiunea lombară [16, 20, 24], mărirea abdomenului [7, 16, 19, 22, 23, 26, 32, 33, 35, 37, 39], masă pelvină și abdominală palpabilă [8, 10, 11, 17, 20, 21, 25, 27, 32, 33, 35], anemie [8, 15, 17, 20, 23, 25, 29], retenție acută de urină [10, 16] și nodul miomatos în naștere [28, 34]. Printre complicațiile severe ale LU la adolescente sunt descrise: torsiunea LU (20x12 cm) la o fetiță de 12 ani [39], ruptura spontană a tumorii cu sângerare intraabdominală (≈ 1500 ml) și șoc hemoragic [11]. Sindromul de compresie în LU s-a caracterizat prin dezvoltarea hidronefrozei unilaterale [32] sau bilaterale [6, 12, 14] cu regresie după ME și doar într-un caz a apărut necesitatea nefrostomiei. Pentru a diagnostica LU la adolescente, în prima etapă s-a folosit USG transabdominală, care a vizualizat o formațiune solidă hipocogenă sau una de masă heterogenă, dar nu întotdeauna a fost posibilă determinarea originii

acestora [6-41]. Tomografia computerizată a fost efectuată în cazuri unice, care a vizualizat o masă heterogenă, solidă, cu acumulare slabă de contrast și asemănătoare cu fibrom/tecom ovarian [6, 23].

Pentru a determina caracteristicilor radiologice certe ale LU, a fost efectuată IRM, la care se vizualizează o masă relativ omogenă pe imaginile T1W și T2W [7, 20, 21, 24-27, 29, 31, 34, 38-40]. În cazuri izolate, conform rezultatelor IRM, nu a fost posibilă excluderea diagnosticului de leiomiosarcomul uterin, care a necesitat o biopsie pentru a determina volumul intervenției chirurgicale [14, 20, 25]. Mai mult ca atât, în publicația lui Kayadibi Y. și coaut. [32] LU la o fetiță de 15 ani, conform datelor IRM, se aseamăna cu o tumoră ovariană malignă (disgerminom).

În majoritatea covârșitoare a cazurilor, au fost observate LU unice și doar în 3(8,3%) cazuri au fost tumori multiple (de la 3 până la 19 noduli) cu o tumoră dominantă cu diametrul de la 9 până la 20 cm [23, 37, 38]. Dimensiunea maximă medie a tumorii a fost de $13,3 \pm 1,1$ cm (de la 2,9 până la 30 cm).

La determinarea markerilor oncologici (CA125, HCG, AFP, LDH), în marea majoritate au prezentat valori normale, și doar în cazuri unice au prezentat o creștere nesemnificativă a CA125 [23, 24, 38].

Până la intervenția chirurgicală pentru micșorarea metroragiilor s-au folosit următoarele preparate: agoniștii GnRHR [31], agoniștii LH-RH [25], contraceptive orale [8, 29], progesteron [41], acid tranexamic [41], iar în unele cazuri a fost nevoie de transfuzie de masă eritocitară pentru corecția anemiei în perioada preoperatorie și intraoperator [8, 12, 15, 25, 41].

Principiul de bază în tratamentul chirurgical al LU la adolescente este efectuarea maximală al operațiilor organomenajante cu păstrarea funcției fertile. În marea majoritate a cazurilor a fost efectuată miomectomia cu folosirea abordului laparotomic [8-12, 15, 16, 18-27, 31-33, 35, 37, 40], tehnologiilor laparoscopice [6, 7, 38, 39, 41], tehnologiilor histeroscopice în cazul LU submucoase (sau celor prolabate) [28, 29, 36] și ME vaginală [34].

În cele mai multe cazuri, în timpul ME, s-a înregistrat o pierdere de sânge intraoperatorie minimă și a fost estimată la 200-300 ml [8, 12, 14, 21, 24, 25, 26, 34]. Cu toate acestea, într-un număr de cazuri, pierderea de sânge intraoperatorie în timpul ME a variat între 1050 și 1300 ml [7, 10] și a fost compensată prin colectare și autotransfuzie folosind dispozitivul Cell Saver [7, 40]. Pentru reducerea pierderilor de sânge în ME s-au folosit următoarele metode: embolizarea preoperatorie a arterelor uterine [25], administrarea locală intraoperatorie de vasopresină [6-8, 27, 34, 38, 41], aplicarea unui garou circular cu micșorarea fluxului sanguin în ambele artere uterine [15].

Trebuie de menționat că histerectomia cu anexectomie bilaterală a fost efectuată într-un singur caz din cauza (1) creșterii rapide a tumorii, (2) tumorii mari și (3) imposibilității excluderii unei tumori maligne [13].

Examenul morfopatologic al tumorilor îndepărtate a fost în favoarea leiomiomului uterin [7, 8, 10, 14, 16, 18, 21-24, 26-29, 32-34, 37-39, 41]. În cele mai multe cazuri, mitozele și necrozele din țesutul tumoral au fost absente și doar în câteva cazuri au fost mitoze unice, focare de degenerare și necroză ischemică și calcificări de grade diferite [6, 9, 11-13, 19, 20, 31, 36, 40]. Doar în cazuri unice s-a stabilit un LU mitotic activ (celular, proliferativ) în baza numărului de mitoze și a valorii Ki-67 [15, 25, 35].

Imunohistochimia a evidențiat expresia pozitivă a actinei musculare netede [20, 23, 25, 31, 32], vimentină [20], desmină [20, 23, 25, 31] și H-caldesmona [25, 40] în celulele tumorii înlăturate, precum și reacție negativă la HMB45, CD117, S-100, ALK-1 [20, 25]. O analiză a expresiei Ki-67 (1-2%) a indicat într-un număr de observații o activitate mitotică scăzută a LU îndepărtat [31, 32, 40].

Termenul de supraveghere după ME la adolescente a constituit 17.7 ± 5.4 luni (de la 2 până la 84 luni). Recidivarea LU la adolescente după ME se întâlnește destul de rar [23, 26]. În unele cazuri în calitate de recidivă au fost calificate miomele reziduale, rămase după prima ME efectuată pentru LU multiplu care au proliferat și au necesitat efectuarea ME repetate [23]. Vaz JA și coaut. (2019) au descris un caz de dezvoltare a leiomiosarcomului uterin la o pacientă de 16 ani după ME în legătură cu LU celular activ [35].

Trebuie de menționat că în două cazuri a survenit sarcina după 8 și 24 luni după ME și s-a finisat cu nașterea copiilor sănătoși prin operație cezariană [15, 21].

CONCLUZII

În concluzie, e necesar de menționat că (1) leiomiomele uterine la adolescenți sunt o patologie destul de rară; (2) pentru diagnosticul acestor tumori, este recomandabil să se utilizeze o combinație de ultrasonografie și imagistică prin rezonanță magnetică; și (3) chirurgia de economisire a organelor (miomectomia) este singura

opțiune pentru păstrarea fertilității la pacienții pediatrici.

BIBLIOGRAFIE

1. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, Al-Hendy A. comprehensive review of uterine fibroids: Developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev.* 2022;43(4):678-719.
2. Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, Umbach DM, Cooper T, Wegienka G, Harmon QE. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):402.e1-402.e18.
3. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;46:3-11.
4. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG.* 2017;124(10):1501-1512.
5. Moroni RM, Vieira CS, Ferriani RA, Reis RM, Nogueira AA, Brito LG. Presentation and treatment of uterine leiomyoma in adolescence: a systematic review. *BMC Womens Health.* 2015;15:4.
6. Salehi PP, Tyson N. Laparoscopic myomectomy of a symptomatic uterine leiomyoma in a 15-year-old adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):e87-e90.
7. Morita N, Tanaka T, Hashida S, Tsunetoh S, Taniguchi K, Komura K, Ohmichi M. Uterine leiomyoma in a 13-year-old adolescent successfully treated with laparoscopic myomectomy: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(49):e18301.
8. Murphy CA, Zarudskaya O, Kakish C, Zoorob D, Seo-Patel S. Uterine fibroid in a 16-year-old adolescent managed with a fertility-sparing approach: A case report and review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(3):427-431.
9. Wisot AL, Neimand KM, Rosenthal AH. Symptomatic myoma in a 13-year-old girl. *Am J Obstet Gynecol.* 1969;105(4):639-41.
10. Augensen K. Uterine myoma in a 15-year-old girl. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1981;60(6):591.
11. de Rooy CG, Wiegerinck MA. A 15-year-old girl with an expansively growing tumour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1986;22(5-6):373-7.
12. Rosenfeld WD, Kleinhaus S, Kutcher R, Mitsudo SM, Greston WM, Kleiner GJ. Leiomyoma in a 15-year-old girl. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1988;1(2):109-113.
13. Horejsi J, Zuntova A, Urbanova H: Giant leiomyoma uteri in a 15-year-old girl. *Adolesc Pediatr Gynecol.* 1988;1(4):267-270.
14. Heimer G, Axelsson O, Johnson P. Uterine myoma causing uremia in a 15-year-old girl. *Gynecol Obstet Invest.* 1991;32(4):247-8.

15. Morad NA, el-Said MM. Cellular uterine myoma causing vaginal bleeding in a 15-year-old girl. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993;33(2):211-3.
16. Fields KR, Neinstein LS. Uterine myomas in adolescents: case reports and a review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 1996;9(4):195-8.
17. Nguyen-Duc H. Large uterine fibroma in a 15 year old adolescent. *Giant leiomyoma in adolescence. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003;32(8 Pt 1):748-50.
18. Bekker G, Gavrilesco T, Rickets-Holcomb L, Puka-Khandam P, Akhtar A, Ansari A. Symptomatic fibroid uterus in a 15-year-old girl. *Int Surg.* 2004;89(2):80-2.
19. Grapsa D, Smymiotis V, Hasiakos D, Kontogian-Katsarou K, Kondi-Pafiti A. A giant uterine leiomyoma simulating an ovarian mass in a 16-year-old girl: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2006;27(3):294-6.
20. Diesen DL, Price TM, Skinner MA. Uterine leiomyoma in a 14-year-old girl. *Eur J Pediatr Surg.* 2008;18(1):53-5.
21. Perkins JD, Hines RS, Prior DS. Uterine leiomyoma in an adolescent female. *J Natl Med Assoc.* 2009;101(6):611-3.
22. Karim T, Patil, Panchal, Basu C. Presentation and management of giant fibroid uterus in an adolescent girl. *Open Access Surgery.* 2010;3:13-15.
23. Tsili AC, Lentoudi ED, Argyropoulou MI, Dalkalitsis N, Batistatou A, Paraskevaidis E, Tsampoulas K. Fibromatous uterus in a 16-year-old girl: a case report. *Case Rep Med.* 2010;2010:932762.
24. Michala L, Vlachos GD, Belitsos P, Antsaklis A. Uterine fibroid in an adolescent: an unlikely diagnosis? *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(2):207-8.
25. Berveiller P, Mir O, Menu Y, Jamali M, Carbonne B. Fertility-sparing approach in a teenager with uterine tumor diagnosed as a sarcoma on imaging. *Gynecol Obstet Invest.* 2010;69(3):157-9.
26. Wright KN, Laufer MR. Leiomyomas in adolescents. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2434.e15-7.
27. Naiditch JA, Milad MP, Rowell EE. Uterine leiomyoma causing menometrorrhagia with a concomitant mature teratoma in a 15-year-old child: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2011;46(10):E33-6.
28. Taşkın S, Sönmezer M, Kahraman K, Atabekoğlu C. Hysteroscopic resection of uterine submucous leiomyoma protruding through hymen in a 16-year-old adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(3):e77-8.
29. Khorrami H, Rackow BW. Hysteroscopic resection of a symptomatic uterine leiomyoma in an adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011;24(5):e111-4.
30. Pérez Colon L, Colon V, Laboy Torres J, Arias W. Profuse vaginal bleeding in an adolescent with a cervical myoma: a case report. *Bol Asoc Med P R.* 2011;103(2):65-6.
31. Maggiore ULR, Ferrero S, Bogiolo S, Fulcheri E, Musizzano Y, Menada MV. A case of a large uterine myoma in a 14-year-old girl. *J Gynecol Surg.* 2013;29(2):83-87.
32. Kayadibi Y, Ozmen E, Emir H, Emre S, Dervisoglu S, Adaletli I. Subserosal leiomyoma of uterus mimicking an ovarian tumor in adolescent patient. *Jpn J Radiol.* 2014;32(1):48-52.
33. Ernest A, Mwakalebela A, Mpondo BC. Uterine leiomyoma in a 19-year-old girl: Case report and literature review. *Malawi Med J.* 2016;28(1):31-3.
34. Zigman JS, Brotherton J, Truong C, Yazdany T. Surgical planning and counseling in adolescence: A case report of a 16-year-old with an aborting pelvic mass. *Gynecol Minim Invasive Ther.* 2018;7(4):175-177.
35. Vaz JA, Katebi Kashi P, Movahedi-Lankarani S, Piguat NB, Zeligs KP, Bijelic L, Rao UNM, Conrads TP, Maxwell GL, Darcy KM, Garg R. Sixteen year-old with leiomyosarcoma in a prior benign myomectomy site. *Gynecol Oncol Rep.* 2019;29:126-129.
36. Kumura NDS, Siarezi S. A case of a prolapsed fibroid in a 12-year-old girl. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2020;33(1):96-97.
37. Akinajo OR, Ugwu AO, Ezenwankwo FC, Soibi-Harry AP. Multiple uterine fibroids in an 18-year-old: a case report and review of literature. *South Sudan Medical Journal.* 2020;13(4):156-159.
38. Gong YY, George V, Appleton J, Guan X, Adeyemi-Fowode O. Single incision laparoscopic surgery for leiomyoma in the adolescent patient: A case report. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2021;34(4):573-575.
39. Manchanda R, Sharma R. Torsion of giant pedunculated subserosal leiomyoma in a premenarchal girl — an index case. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(2):323-325.
40. Лисицына О.И., Хащенко Е.П., Кюрдзиди С.О., Уварова Е.В., Асатурова А.В., Зурабиани З.Р., Чупрынин В.Д. Лейомиома матки больших размеров: обзор литературы и клиническое наблюдение у девочки 16 лет. *Акушерство и гинекология.* 2021;9:180-188.
41. Agrawal P, Agrawal R, Muthineni SV. Febrile morbidity post laparoscopic myomectomy for symptomatic large submucous myoma in an adolescent girl. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology.* 2021;10(10):3970-3973.

© Mariana Sprincean^{1,2}, Svetlana Hadjiu^{1,2}, Cornelia Calcii^{1,2}, Stela Racoviță¹, Olga Tihai¹, Cristina Popa¹, Aliona Dumitraș¹, Elena Halabudenco¹, Nadejda Lupușor^{1,2}, Ninel Revenco^{1,2}

MARIANA SPRINCEAN, SVETLANA HADJIU, CORNELIA CALCII, STELA RACOVIȚĂ,
OLGA TIHAI, CRISTINA POPA, ALIONA DUMITRAȘ, ELENA HALABUDENCO,
NADEJDA LUPUȘOR, NINEL REVENCO

BOLILE GENETICE CU RISC DE ACCIDENT VASCULAR CEREBRAL ISCHEMIC LA COPII

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu",

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

În articol sunt analizate bolile genetice cu risc de accident vascular cerebral ischemic (AVCI) la copii, precum: sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, siclemia, sindromul Ehlers-Danlos, boala Fabry, neurofibromatoza, etc. Diagnosticul bolilor genetice și a determinantelor AVCI este dificil de efectuat, în deosebi la copilul de vârstă fragedă, deoarece patologiile genetice au diverse etiologii și variate aspecte patogenetice. Unele boli genetice, în special cu risc de AVCI la copii, pot fi reprezentate de patologii ereditare și congenitale, anomalii de dezvoltare ale sistemului nervos central, diaplazii ereditare ale țesutului conjunctiv, patologii neuro-genetice ereditare, etc. În scopul stabilirii unui diagnostic corect este necesar de efectuat un examen clinico-genealogic corect și complet, de evaluat diverse metode de investigație paraclinică, precum și consultul medico-genetic al familiilor copiilor bolnavi. **Concluzie.** Bolile genetice cu risc de AVCI, mai cu seamă în perioada recentă de dezvoltare a complexului de științe medicale, se configurează a fi un subiect extrem de important de preocupare pentru societatea contemporană în genere, în efortul ei susținut de a-și asigura o dezvoltare durabilă și stabilă. Diagnosticarea precoce a bolilor genetice contribuie la preîntâmpinarea apariției AVCI la copii.

Cuvinte cheie: accident vascular cerebral ischemic (AVCI), diagnostic, patologii genetice, copii.

SUMMARY

GENETIC DISEASES WITH RISK OF ISCHEMIC STROKE IN CHILDREN

The article analyzes the genetic diseases with risk of ischemic stroke (IS) in children, such as: Marfan syndrome, osteogenesis imperfecta, sickle cell disease, Ehlers-Danlos syndrome, Fabry disease, neurofibromatosis, etc. The diagnosis of genetic diseases and the determinants of IS is difficult to perform, especially in young children, because genetic pathologies have various etiologies and various pathogenetic aspects. Some genetic diseases, especially with a risk of stroke in children, can be represented by hereditary and congenital pathologies, developmental abnormalities of the central nervous system, hereditary diplasias of the connective tissue, hereditary neuro-genetic pathologies, etc. In order to establish a correct diagnosis, it is necessary to carry out a correct and complete clinical-genealogical examination, to evaluate various methods of paraclinical investigation, as well as the medico-genetic consultation of the families of sick children.

Conclusion. Genetic diseases with a risk of stroke, especially in the recent period of development of the complex of medical sciences, are shaping up to be an extremely important subject of concern for contemporary society in general, in its sustained effort to ensure sustainable development and stable. Early diagnosis of genetic diseases contributes to the prevention of IS in children.

Key words: ischemic stroke, diagnosis, genetic pathologies, children.

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ С РИСКОМ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ДЕТЕЙ

В статье проанализированы генетические заболевания с риском ишемического инсульта у детей, такие как: синдром Марфана, несовершенный остеогенез, серповидно-клеточная анемия, синдром Элерса-

Данлоса, болезнь Фабри, нейрофиброматоз и др. Диагностика генетических заболеваний и детерминанты ишемического инсульта затруднена, особенно у детей раннего возраста, поскольку генетические патологии имеют различную этиологию и различные патогенетические аспекты. Некоторые генетические заболевания, особенно с риском инсульта у детей, могут быть представлены наследственными и врожденными патологиями, аномалиями развития центральной нервной системы, наследственными дисплазиями соединительной ткани, наследственными нейрогенетическими патологиями и др. Для установления правильного диагноза необходимо провести правильное и полное клинико-генеалогическое обследование, оценить различные методы параклинического исследования, а также медико-генетическое консультирование семей больных детей.

Выводы. Генетические заболевания с риском развития инсульта, особенно в новейший период развития комплекса медицинских наук, становятся чрезвычайно важным предметом озабоченности современного общества в целом, в его неуклонном стремлении обеспечить устойчивое развитие и стабильность. Ранняя диагностика генетических заболеваний способствует профилактике ишемического инсульта у детей.

Ключевые слова: ишемический инсульт, диагностика, генетические патологии, дети.

INTRODUCERE

AVC reprezintă o boală rară la copii și adolescenți, deseori subestimată, cu un impact major asupra morbidității și mortalității. Incidența AVC pediatrică potrivit mai multor studii este de 2-13/ 100000 copii pentru AVC ischemic, 1-5/ 100000 copii pentru AVC hemoragic și 0,67/100000 copii pentru tromboza sinusurilor venoase cerebrale. AVCI cel mai des apare în perioada prenatală și în primele 28 de zile cu o frecvență de 1:4000 de nou-născuți vii [1]. AVCI fetal apare între săptămâna a 14-a de gestație până la naștere. AVCI perinatal este determinat de o leziune ischemică care apare de la a 20-a săptămână de gestație până la 28 de zile postnatal. Datele din literatură semnifică că AVCI perinatal apare la 1 din 2300-5000 de nou-născuți vii, rata mortalității estimate fiind de 3.49/100.000 anual [2]. AVCI neonatal reprezintă o subcategorie din cadrul AVCI perinatal. Aceste date posibil sunt subestimate, din cauza manifestărilor clinice obscure ale AVCI neonatal.

AVCI neonatal produce o morbiditate semnificativă, deficite severe neurologice și cognitive pe termen lung, inclusiv paralizie cerebrală, epilepsie, dizabilități de neurodezvoltare, tulburări comportamentale, afectarea funcției vizuale și a limbajului. La unii copii AVC neonatal este recunoscut numai retrospectiv, atunci când aceștea vor prezenta hemipareză sau convulsii după primele luni de viață [3].

Etiologia AVCI în copilărie este multifactorială. Potrivit autorilor M.T. Mackay, M. Wiznitzer, S.L. Benedict ș.a. se evidențiază cinci grupuri principale de factori etiologici ai AVC pediatric: Boli ale sistemului sanguin (boala Shelnain-Genocha, anemia aplastică, hemofilia, hemoglobinopatiile, leucemia, sindromul von Hippel-Lindau); Diverse tipuri de trombocitopenii, coagulopatii și vasculopatii; Malformațiile congenitale de cord; Tulburările congenitale de metabolism; Vasculitele (vasculita reumatică, vasculita cerebrală primară, bolile Moyamoya, Tacyasu, Behcet ș.a. [4].

Stabilirea etiologiei AVCI la copii este un domeniu foarte important, acesta fiind cauzat de factorii etio-

logici multipli, diferiți față de adult. Variatele aspecte etiopatogenetice ale AVCI la copii sunt concepute, preponderent, prin prisma factorilor de risc. Investigațiile privind stabilirea etiologiei și mecanismelor fiziopatologice celulare ale ischemiei cerebrale la copii pot orienta cercetările raționale și strategiile terapeutice în AVCI pediatric.

Prezentăm bolile genetice cu risc de AVCI la copii.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Determinantele AVCI la copil sunt mult mai numeroase decât la adulți (în principal datorită plăcilor de aterom și hipertensiune arterială), iar diagnosticul este mult mai dificil, deoarece manifestările clinice pot fi insidioase, iar metodele de diagnostic implică dificultăți suplimentare (ca sedarea) [5]. Deși AVCI la adulți este foarte studiat, în acest context există un spectru larg de literatură referitor la AVCI la adulți, literatura publicată vizavi de AVCI în copilărie este mult mai săracă.

Sinteza datelor din literatură sugerează că etiologia AVC la copii este multifactorială, iar bolile genetice sunt considerate a fi factori de risc semnificativ în peste jumătate din cazuri [6]. Dintre bolile genetice cu risc de AVC la copii menționăm: scleroza tuberoasă, displazia fibromusculară, boala Moyamoya, sindromul MELAS, displaziile ereditare ale țesutului conjunctiv, siclemia, teleangiectazia hemoragică ereditară (sindromul Osler-Weber-Rendu), hiperhomocisteinemia, homocisteinuria, boala Fabry, xantomatoza cerebrotendinoasă etc.

Bolile ereditare ale țesutului conjunctiv constituie factori de risc majori în etiologia AVCI la copii. Bolile conjunctive se referă la unele patologii rare, care rezultă din modificări structurale și / sau morfofuncționale ale proteinelor constitutive ale matricei extracelulare a țesutului conjunctiv [7]. Aceste boli sunt responsabile de modificările pielii, ale sistemului osteoarticular, ale organelor viscerale și ale sistemului vascular. Ele pot implica sistemul cerebrovascular care provoacă procese steno-ocluzive la nivelul arterelor extracraniene și in-

tracriene, disecții vasculare și dilatații anevrismale responsabile de complicații cerebrovasculare atât de tip ischemic, cât și de tip hemoragic.

Rinichiul polichistic autozomal-dominant este o boală de țesut conjunctiv care apare la vârsta juvenil-adultă, cu chisturi renale și hepatice multiple și înrăutățirea funcției renale. Au fost identificate două gene responsabile pentru boală, PKD1 și PKD2, care codifică polichistina-1 și, respectiv, polichistina-2. Manifestările vasculare includ anevrisme intracriene, alterații dolicoectatice și disecții ale vaselor intracriene, disecții ale aortei toracice și anevrisme coronariene. Aneurismele intracriene se găsesc la aproximativ 16% dintre pacienții cu rinichi polichistic și antecedente familiale pozitive pentru anevrisme și la 6% dintre cei cu istoric negativ. Riscul de a dezvolta un anevrism după un studiu inițial angiografic negativ este scăzut, fiind de aproximativ 3% la vârsta de 10 ani la pacienții cu antecedente familiale de anevrisme intracriene. La subiecții cu rinichi polichistic nu există dovezi ale unui risc mai mare de ruptură și hemoragie subarahnoidă în comparație cu populația generală cu anevrisme, chiar dacă vârsta medie în momentul rupturii este mai mică. În cazul pacienților cu rinichi polichistic dominant autozomal se recomandă efectuarea unui studiu non-invaziv folosind angiografie CT sau RMN a vaselor intracriene, în prezența a cel puțin unui membru al familiei cu rinichi polichistic și istoric de hemoragie subarahnoidă sau a unui membru al familiei cu rinichi polichistic și constatare a faptului că anevrismul intracranian nu este rupt [8].

Sindromul Marfan este un sindrom ce afectează țesutul conjunctiv, cu mod de transmitere autozomal-dominant, caracterizat prin dismorfism scheletic, anomalii oculare, dilatarea rădăcinii aortice cu sau fără insuficiență de valvă și dilatare asimptomatică a sacului dural. În cazul a circa 25% dintre probanzi, această mutație se produce de novo. Pacienții cu sindrom Marfan prezintă de obicei un risc crescut de eșec al valvei aortice și disecția aortică cu o posibilă implicare a vaselor epiaortice, în timp ce asocierea cu anevrisme intracriene rămâne controversată. Sindromul Marfan trebuie suspectat la toți pacienții cu disecția trunchiurilor supraortice ca o extensie a disecției aortice. Pe de altă parte, sindromul Marfan nu trebuie considerat o cauză izolată a disecției carotide sau vertebrale la pacienții cu AVC minor, în absența altor caracteristici ale bolii, în special anevrismul aortic și / sau aspectele caracteristice anevrismelor aortice [9]. Suspiciunea clinică este susținută de prezența anomaliilor tipice osteoscheletale, care configurează habitusul marfanoid la pacient și în mediul familial, prin prezența dilatării sacului dural la CT / RMN și detașarea lentilei (ectopia lentis). Diagnosticul este confirmat prin găsirea mutației genei FBN1, situată pe cromozomul 15q21.1, care codifică proteina fibrilară 1 ECM.

Sindromul Ehlers-Danlos (EDS) cuprinde un grup vast și eterogen de boli ereditare care afectează țesuturile

conjunctive și se caracterizează prin următoarele: (I) Hipermobilitate articulară generalizată și complicații osteoarticulare conexe. (II) Displazia dermului și fragilitatea importantă a pielii cu defect de cicatrizare. (III) Fragilitatea organelor interne și vasculare, cu tendința de ruptură spontană, predispunerea la traumatisme, disecție și prolaps. Alte complicații frecvente ale sistemului nervos sunt reprezentate de neuropatiile plexurilor brahiale și lombosacrale și de mononeuropatiile de compresie. Există șase variante principale și un număr din ce în ce mai mare de subtipuri aparent rare. Tipul IV este cel mai predisus la complicații vasculare cauzate de ruperea vaselor arteriale mari și mijlocii. Diagnosticul de EDS trebuie suspectat la pacienții cu anevrisme carotide interne, fistule carotid-cavernose sau disecția vaselor epiaortice cu tendință marcată de reapărea în alte zone vasculare. Suspiciunea clinică este confirmată de prezența hipermobilității articulare și a hiperelasticității pielii, de cicatricile hiperkeratotice și de complicațiile hemoragice în urma ruperii arterelor, intestinelor sau a uterului. Confirmarea diagnosticului în forma clasică se bazează pe constatarea mutației COL5A1 și COL5A2, care sintetizează procolagenul tip 5, cartografiat respectiv pe cromozomi 9q34.2-q34.3 și 2q24.3-q31, în timp ce în tipul vascular (TIP IV EDS) mutația privește COL3A1 (în poziția 2q31), sintetizând colagenul III [10].

În cazul pacienților cu sindromul Ehlers-Danlos, cercetătorii sugerează abținerea de la procedurile endovasculare invazive, cum ar fi cateterismul și arteriografia, dacă nu sunt indicate strict, din cauza riscului de rupere vasculară. Aceste investigații ar trebui să fie înlocuite cu investigații cu ultrasunete și cu metode de diagnostic neinvaziv, cum ar fi angio-CT și angio-RMN. Pacienților cu EDS vasculară (tip IV) le este indicată administrarea celiprololului beta-blocant, pentru a reduce incidența rupturilor și disecțiilor arteriale [10].

Pseudoxantomul elastic (PXE) este o tulburare progresivă ereditară a țesutului conjunctiv, caracterizată prin complicații ale pielii (papule galben-portocalii, în special în zonele flexoare și ale gâtului), oculare și cardiovascular. Alterarea fibrelor elastice ale pereților vasului este cauza atât a manifestărilor vasculare ischemice, cât și a celor hemoragice care implică, pe lângă districtul cerebrovascular, arterele coronare, arterele viscerale și membrele inferioare. AVC ischemic poate rezulta dintr-o patologie ocluzivă sau disociativă a vaselor mari și, mai puțin frecvent, dintr-o patologie ocluzivă a vaselor mici, care provoacă infarct lacunare și leziuni ischemice subcorticale silențioase. Prezența pseudoxantomului elastic trebuie suspectată la pacienții pediatrici tineri cu AVC / AIT de tip lacunar, disecție sau dolicoectazie a vaselor epiaortice care prezintă manifestări oculare sau papule galbene-portocalii în zonele flexoare. Diagnosticul este confirmat de biopsia pielii și de analiza genetică cu cercetarea mutațiilor din gena ABCC6 mapată pe cromozomul 16p13.1 care codifică proteina 6, o prote-

ină transportoare transmembrană dependentă de ATP, din care sunt cunoscute 90 de mutații diferite. La pacienții cu AVC sau AIT și PXE, administrarea de medicamente antiplachetare sau anticoagulante pe termen lung trebuie evaluată cu atenție, luând în considerare riscul de sângerare, în special la nivel gastrointestinal [11].

Osteogeneza imperfectă (OI) este o boală moștenită autozomal-dominantă, caracterizată prin fragilitatea osoasă, fracturi frecvente și deformarea scheletului. OI este asociată cu malformații dentare, colorația albastruie a sclerei, displazia țesutului conjunctiv și surditatea. Au fost identificate 7 fenotipuri clinice cu evoluție și severitate diferită. În cazul pacienților cu osteogeneza imperfectă, leziunile cerebrovasculare vizează în mod normal pe cei cu boala cunoscută și constau în fistule carotidocavernozose, disecția vaselor epiaortice, arteriopatii steno-ocuzive intracraniene și aneurisme intracraniene. Diagnosticul este de obicei suspectat pe baza istoricului familial al bolii sau al fracturilor spontane sau recurente rezultate din traumatisme ușoare, în special la copii. Confirmarea diagnosticului se bazează pe teste genetice: majoritatea pacienților cu diagnosticul clinic de osteogeneza imperfectă au o mutație în una dintre cele două gene care codifică lanțurile de colagen de tip I (COL1A1 și COL1A2) [12].

Displazia fibromusculară este o boală a vaselor mari și mijlocii neinflamatorii și non-aterosclerotice de etiologie necunoscută. Poate predisune la stenoza, ocuzii, aneurisme sau disecții la nivelul districtelor vasculare arteriale, în special implicând arterele renale, carotidele extracraniene și arterele vertebrale; poate să rămână asimptomatică pe viață sau evidentă cu AIT sau AVC legat de disecția vaselor arteriale sau cu hemoragie subarahnoidă cauzată de ruperea aneurismului intracranian. Riscul de reapariție a disecției sau al implicării mai multor zone arteriale este mai mare decât în populația generală. Suspiciunea clinică trebuie să apară în prezența unei tortuozități marcate a vaselor epiaortice și a unor modificări morfostructurale, cum ar fi stenoza tubulară cu îngustarea regulată a lumenului vasului sau stenoza segmentară focală cu aspect de buzunar asemănător cu diverticulul [13].

Având în vedere contextul actualei cercetări, se impune descrierea mai multor patologii genetice, printre care **scleroza tuberoasă** (maladia Burneville, complexul sclerozei tuberoase, epiloia, hamartomatoza sistemică multiplă ereditară), care este o maladie genetică cu transmitere autozomal-dominantă, făcând parte din grupul facomatozelor și care presupune leziuni benigne, non-invasive în diferite organe. În cazul a 67% din pacienții cu scleroză tuberoasă (ST), această maladie a rezultat din mutații genetice de novo [14]. În seria de pacienți raportați de centrul Mayo Clinic (Rochester M.N., USA), mai mult de 90% au prezentat leziuni ale pielii, circa 90% au manifestat semne de patologie cerebrală, 70-90% au avut anomalii renale, iar circa 50% au avut hamartoame retiniene. Copiii cu scleroză tuberoasă

să au un risc mare de evenimente embolice și pot avea, de asemenea, AVCH secundar hipertensiunii, hemoragie într-o tumoră sau ruptură a unui vas anormal.

Conform cercetătorilor P. Curatolo, R. Moavero, P.J. de Vries, scleroza tuberoasă este o patologie proteică: distribuția aleatorie, numărul, mărimea și localizarea leziunilor provoacă variate manifestări clinice [15]. Unele leziuni, cum ar fi angiomiolipomatoza renală, nu apar până la o anumită vârstă; prin contrast, rabdomiomatoza cardiacă apare la făt și regresează aproape întotdeauna în mod spontan în copilărie. De cele mai multe ori semnele clinice la copii mici sunt puține, astfel fiind necesare examene imagistice pentru a stabili un diagnostic precoce. Potrivit acestor cercetători, pacienții cu ST pot avea o întârziere în diagnostic, deoarece unele semne clinice cu debut în perioada copilăriei pot să nu fie manifeste până la vârsta adultă [14]. În studiul său Curatolo et al. arată că 56% din pacienți au fost diagnosticați la vârstă adultă și 2/3 din acești pacienți au avut simptome din copilărie.

La copiii cu **siclemie**, având în vedere riscul de AVC ridicat asociat cu acesta, fiecare nou semn/simptom neurologic de debut trebuie evaluat ca expresie a unui posibil eveniment cerebrovascular. AVCI este una dintre cele mai importante manifestări la copiii cu siclemie [16].

În ceea ce privește copiii și sugarii cu boli cardiace congenitale, deși s-a redus mortalitatea acestora, iar tehnicile chirurgicale și intervenționale au înregistrat un progres semnificativ, complicațiile neurologice, inclusiv complicațiile cerebrovasculare, reprezintă încă o problemă clinică relevantă și o cauză potențială de retardare psihomotorie, generând dificultăți de comportament și socializare.

Eterogenitatea etiologică a leziunilor cerebrale la copiii cu boli cardiace congenitale necesită un diagnostic diferențial precis prin utilizarea neuroimagisticii, de preferință folosind metode de imagistică prin rezonanță magnetică datorită absenței radiațiilor, cu un studiu al parenchimului cerebral și al vaselor cerebrale suplimentare și intracraniene. Numeroase sindroame genetice, cum ar fi sindromul Down, sindromul Williams, sindromul Alagille etc. pot prezenta atât boli cardiace congenitale, cât și modificări stenozante ale arterelor cerebrale, incluzând o arteriopatie Moyamoya și dilatații aneurismale ale vaselor circulației cerebrale suplimentare și intracraniene [17]. Identificarea timpurie a acestor sindroame permite o definiție adecvată a complicațiilor cerebrovasculare la copiii cu boli cardiace congenitale.

La copiii cu AVCI și boli de inimă cunoscute, ecocardiograma transtoracică permite evidențierea trombilor intracardiaci sau afecțiunilor care favorizează formarea de trombi intracavitari, cum ar fi disfuncția ventriculară, staza de sânge, dilatarea camerelor inimii sau șuntul dreapta-stânga. La copiii fără boli de inimă cunoscute, ecocardiograma transtoracică poate evidenția ocazional surse cardioembolice încă silențioase [17].

Malformațiile arteriovenoase apar în mod normal izolate, dar totodată pot fi asociate cu entități sindromice specifice, cum ar fi sindromul PHACE, boala Rendu-Osler-Weber, boala Sturge-Weber și sindromul Williams [18].

Sindromul PHACE, așa cum sugerează acronimul (malformații cerebrale cu fosa posterioară, hemangiome, anomalii arteriale, coarctarea aortei și a defectelor cardiace și anomalii ale ochilor), se caracterizează prin: 1) malformații ale fosei posterioare, în special hipoplazie cerebeloasă; 2) hemangiom facial cu extensie posibilă la gât și regiunea orbitală; 3) anomalii vasculare cerebrale congenitale ale sistemului venos (hipoplazia arterelor și a sinusurilor venoase); anomalii de origine coronariană și persistența anastomozelor embrionare, cum ar fi artera trigeminală, artera acustică, artera hipoglosală și proatlantoidă, hipoplazia arterei carotide interne și a vaselor cercului Willis, stenoză progresivă a vaselor de circulație cerebrală extra- și intracraniene cu posibilă evoluție în cadrul sindromului Moyamoya; 4) anomalii cardiace, cum ar fi tetralogia Fallot, stenoza arcului aortic focal, stenoza tubulară a aortei descendente, atrezia arterei subclavie drepte. Complicațiile ischemice cerebrale pot apărea ca urmare a arteriopatiei sau unui mecanism cardioembolic. Aceste anomalii vasculare cerebrale se dezvoltă în mod normal pe aceeași parte a hemangiomului cutanat și pot implica atât leziuni vasculare ischemice, cât și leziuni neurologice de dezvoltare la copiii afectați; 5) anomalii oftalmologice includ glaucomul, colobomul, macrofalmia, criptofaltul și hipoplazia nervilor optici [19].

Telangiectazia hemoragică ereditară (HHT) sau boala Rendu-Osler-Weber este o afecțiune dominantă autozomală, caracterizată prin telangiectazii și malformații cutanate, mucoase și viscerale. Din punct de vedere clinic, apare cu hemoragii nazale recurente adesea spontane sau declanșate de microtraume nazale neapărate, sângerare gastrointestinală și malformații arteriovenoase hepatice (din cauza hipertensiunii arteriale, colestazei și insuficienței cardiace de mare capacitate), pulmonare și cerebrale. AVM-urile pulmonare care provoacă șuntul dreapta-stânga pot determina o condiție de oxigenare cronică redusă, hemoragii bronșice sau pleurale și favoriza embolii și abcese sistemice și cerebrale cu un mecanism de embolie paradoxală în mod similar cu ceea ce apare în prezența unor foramen ovale [20]. Astfel de complicații embolice pot apărea indiferent de gradul de insuficiență respiratorie. Malformațiile arterio-venoase cerebrale sunt prezente în aproximativ 10% din cazuri și constau în telangiectazii, malformații arterio-venoase, anevrisme sau angioame cavernoase. În timp ce cercetarea și tratamentul posibil al AVM pulmonare sunt indicate, există incertitudini cu privire la necesitatea identificării AVM-urilor cerebrale și a opțiunilor terapeutice ulterioare.

Boala Fabry este o boală lizozomală datorată deficienței enzimei alfa-galactozidaza, a cărei genă este localizată

pe cromozomul Xq22. Deficitul de enzimă implică o acumulare de glicosfingolipide, în special a globotriosilceramidei (Gb3), în multe țesuturi, inclusiv sistemul nervos, endoteliul vascular, inima, rinichiul, ochiul și tractul gastrointestinal. Prezența bolii Fabry trebuie suspectată la orice pacient cu atac ischemic tranzitor sau AVC minor, mai ales dacă este lacunar din cauza implicării vaselor mici. Suspiciunea clinică este confirmată, pe lângă anamnestical familial, prin prezența următoarelor semne / simptome neurologice și sistemice: dureri neuropatice, pierderea senzorială a auzului, somnolență excesivă în timpul zilei, afecțiuni gastrointestinale, angiokeratom, cornea verticillata, albuminurie/proteinurie și cardiomiopatie hipertrofică. Următoarele semne neuroradiologice, în special dacă sunt prezente în RMN-ul creierului și în angio-RMN-ul intracranial, sunt de ajutor suplimentar pentru diagnostic: dolicoectazia arterei bazilare, diametrul bazilarului mai mare de 2,7 mm, hiperintensitatea cronică a substanței albe evidențiată în secvențele T1. Diagnosticul trebuie confirmat la băieți prin dozarea activității enzimatică și prin testul molecular, în timp ce la fete, fiind patologia legată de cromozomul X, analiza genetică trebuie efectuată direct [21].

Homocistinuria este o afecțiune ereditară a metabolismului metioninei, caracterizată prin niveluri ridicate de sânge de homocisteină și metabolitul său de metionină, caracterizată prin apariția timpurie a evenimentelor trombotice venoase și arteriale în diferite districte vasculare. Homocistinuria clasică are valori de homocisteină mai mari de 100 umol / L și trebuie diferențiată de starea simplă și frecventă a hiperhomocisteinemiei, în care valorile sunt cuprinse între 20 și 100 umol / L [22]. Aciduria metilmalonică (MMA) și deficitul de ornitină transcarbamilază (OTC) sunt cele mai frecvente patologii de debut la vârsta adultă în grupul de acidurii organice și tulburări ale ciclului ureei. MMA și OTC trebuie suspectate la pacienții cu encefalopatie și / sau episoade ictale cu acidoză metabolică și hiperamonemie [22]. Aceste patologii apar la vârsta adultă, cu un tablou simptomatologic mai nuanțat și trebuie căutate printr-un istoric medical atent, cum ar fi respingerea proteinelor animale din primii ani de viață.

Sindromul **MELAS** (encefalopatie mitocondrială, acidoză lactică și episoade de accident vascular cerebral) ar trebui să fie suspectat la copiii și adolescenții care prezintă episoade de tip cerebral, epilepsie și acidoză lactică. Suspiciunea clinică este confirmată de prezența declinului cognitiv, epilepsie, miopatie cu intoleranță la efort, episoade recurente de cefalee, pierderi de auz, statura mică, diabet, atrofie optică. Diagnosticul se bazează pe prezența acidozei lactice în sânge și în lichidul cefalorahidian, pe măsurarea vârfului de lactat cu RMN-ul creierului cu spectroscopie protonică, pe biopsia musculară care arată constatarea tipică a „fibrelor roșii zdrențuite” și, mai ales, pe analize genetice cu cercetare prin mutație asupra ADN-ului mitocondrial [23].

Anemia cu celule în seceră homozigotă (siclemia) este una dintre cele mai frecvente cauze de AVC la copii și este cel mai frecvent factor de risc pentru accident vascular cerebral la copiii de culoare. Copiii cu siclemie au riscul de a dezvolta un AVC de 200-400 de ori mai mare decât controalele, cu o incidență de AVC cumulativ de 11% și atacuri de cord silențioase de 17-35% la vârsta de 18 ani cu o incidență cumulativă de 24% la 45 de ani [24]. Factorii de risc semnificanți pentru apariția unui prim eveniment cerebrovascular sunt reprezentați de debitul ridicat (> 200 cm / sec.) la nivelul arterei cerebrale medii, determinat de dopplerul transcranian (TCD) și de prezența infarctelor cerebrale silențioase evidențiate de RMN, în special în grupa de vârstă < 5 ani. Prin urmare, identificarea prin TCD efectuată de operatorii experți ai pacienților cu risc ridicat a oferit posibilitatea prevenirii accidentului vascular cerebral primar la copiii cu siclemie: valori peste 200 cm / sec. indică un risc ridicat de AVC, în timp ce valori de 170-200 cm / sec. indică un risc intermediar [24]. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 16 ani cu siclemie se recomandă utilizarea TCD cel puțin o dată pe an, cu o evaluare a vitezei medii la nivelul arterei cerebrale medii. Această examinare trebuie efectuată în urma unui protocol precis de către un personal instruit în mod corespunzător, pentru a obține rezultate fiabile și reproductibile.

Neurofibromatoza tip 1 este o afecțiune genetică cu moștenire autozomal-dominantă caracterizată prin modificări ale pielii (pete cafea cu lapte și neurofibroame) și neoplasme maligne și benigne în diverse zone anatomiche la nivelul sistemului nervos (gliomul căilor optice, glioblastom, tumori maligne), teaca nervilor periferici și alte sisteme (tumori stromale gastrointestinale, tumori ale sânelui, leucemii, feocromocitoame, tumori carcinoide duodenale, rabdomiosarcoame, hamartoaame ale irisului). Modificările vasculare interesează mai multe sectoare și, la nivelul creierului, constau în leziuni atât de tip steno-ocluziv (stenoză focală, îngustarea neregulată a trăsăturilor lungi și disecții care amintesc de displazia fibromusculară, cu posibilă evoluție în cadrul asemănător cu Moyamoya), cât și dilatarea, responsabilitate de AVC hemoragice-ischemice, hemoragice și subarahnoidale. În cazul pacienților cu neurofibromatoză de tip 1 este indicat, prin urmare, să se excludă prezența leziunilor cerebrovasculare care ar fi putut să apară asimptomatic și prezența unor modificări ale vaselor cerebrale extra- și intracraniene cu angio-RMN sau angio-CT. Diagnosticul de NF1 este confirmat de prezența mutației genei supresoare tumorale NF1, localizată pe cromozomul 17q11.2 care codifică proteina neurofibrominei citoplasmatică. Aproximativ 50% dintre indivizii cu NF tip 1 nu au antecedente familiale de boală și, prin urmare, în aceste cazuri sunt mutații noi [25].

Boala Moyamoya este o boală rară, caracterizată prin prezența steno-ocluziilor bilaterale care implică artera carotidă intracraniană internă și prin prezența unei

circulații arteriale anormale la baza creierului (numită „moyamoya” în japoneză sau „nor de fum”). Studiile de legătură au descoperit o asociere cu locusul 17q25, în timp ce mutațiile din genele RNF213, ACTA2 și GUCY sunt implicate în geneza bolii. Boala Moyamoya apare în principal cu leziuni ischemice la copii și leziuni hemoragice la adulți și trebuie să fie suspectată de prezența unei patologii stenoocluzive, care implică bilateral carotida intracraniană internă și vasele poligonului Willis și prezența cercului neoformativ tipic la baza creierului. Acesta din urmă este cel mai bine evidențiat de angiografia convențională, care reprezintă standardul de aur pentru o evaluare optimă a bolii. Imagini angiografice similare cu boala Moyamoya, uneori unilaterală, au fost descrise și în alte afecțiuni clinice, cum ar fi anoxia neonatală, leptospiroza, anemia cu celule în seceră, meningita anterioară a bazei, scleroza tuberică, neurofibromatoza, displazia fibromusculară, poliarterita nodoasă, coarctarea aortică, sindromul de aortă Marfan și Down și tratamentele de radioterapie intracraniană. Prezența hemoragiilor RMN și ramurilor anormale ale arterelor coroidiene anterioare și posterioare care indică o susceptibilitate crescută pentru hemoragie la pacienții cu Moyamoya [26].

Sindromul Sneddon (SS) este o rară vasculopatie trombotică neinflamatoare, caracterizată prin asocierea cu bolile cerebrovasculare. Tulburarea apare în principal sporadic, deși au fost raportate unele cazuri familiale cu moștenire autozomal-dominantă. Sindromul Sneddon poate fi izolat sau asociat cu sindromul antifosfolipidic primar (APS) sau cu colagenopatii autoimune cum ar fi lupusul eritematos sistemic. La copii, imaginea sindromului Sneddon poate fi atribuită deficitului de adenozin deaminază 2 (ADA2) prin mutația genei CECR1. Suspiciunea clinică este confirmată de prezența modificărilor steno-ocluzive care afectează arterele intracraniene de calibru mic și mediu la angiografie cerebrală și prin biopsie cutanată, care arată o imagine ocluzivă a vaselor de calibru mic ale dermului [27].

CONCLUZII

Prin analiza datelor din literatura de specialitate s-a constatat că există o varietate de boli genetice care contribuie la apariția AVCI, iar cunoașterea acestora permite realizarea unor măsuri de prevenție eficiente în acest sens. Astfel, elucidarea cauzelor AVCI acut în copilărie ajută la diagnosticarea și abordarea corectă a acestuia, iar tratamentul trebuie să prezinte o problemă comună a unei echipe pediatrice multidisciplinare, cu experiență mare, care să includă medici de urgență, neurologi, neurochirurși, neuroradiologi, hematologi, cardiologi, pediatri, anesteziști, rehabilitologi, geneticieni, etc. Locul medicului neurolog și genetician este important pentru valorificarea cauzelor bolii pe de o parte, iar de altă parte, pentru aprecierea riscului apariției unui AVCI recidivant și sechelelor neurologice importante.

BIBLIOGRAFIE

- Rivkin MJ, Bernard TJ, Dowling MM, Amlie-Lefond C. Guidelines for Urgent Management of Stroke in Children. *Pediatr Neurol* 2016;56:8-17
- Rosa M, De Lucia S, Rinaldi VE, Le Gal J, Desmarest M, Veropalumbo C, Romanello S, Titomanlio L. Paediatric arterial ischemic stroke: acute management, recent advances and remaining issues. *Italian Journal of Pediatrics* 2015;41-95
- Freundlich CL, Cervantes-Arslanian AM, Dorfman DH : Pediatric stroke. *Emerg Med Clin North Am* 30: 805-828, 2012
- Mackay MT, Wiznitzer M, Benedict SL, Lee KJ, Deveber GA, Ganesan V, et al. Arterial ischemic stroke risk factors: the International Pediatric Stroke Study. *Ann Neurol*. 2011;69(1):130-40
- Wang JJ, Shi KL, Li JW, Jiang LQ, Caspi O, Fang F, et al. Risk factors for arterial ischemic and hemorrhagic stroke in childhood. *Pediatr Neurol*. 2009;40(4):277-81
- Groppa St., Efremova D. Factorii de risc pentru accidentul vascular cerebral la adulții tineri în populația Republicii Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Nr. 5(57), 2017. P108-109. ISSN 1857-0011.
- Hoffjan S., Genetic dissection of marfan syndrome and related connective tissue disorders: an update 2012. *Mol Syndromol*. 2012 Aug; 3(2):47-58
- Fick-Brosnahan G.M., Tran Z.V., Johnson A.M. et al. (2001). Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney International*, 59: 1654-1662
- Shirley E.D., Sponseller PD. Marfan syndrome. *J Am Acad Orthop Surg*. 2009 Sep;17(9):572-81
- Byers P.H., Belmont J., Black J. et al. Diagnosis, natural history, and management in vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017; 175:40-7
- Pfendner E.G., Uitto J., Gerard G.F., Terry S.F. Pseudoxanthoma elasticum: genetic diagnostic markers. *Expert Opin Mol Diagn* 2008; 2:1-17
- Ward L.M., Rauch F, Travers R., Chabot G., Azouz E.M. et al. (2008) Osteogenesis imperfecta type VII: an autosomal recessive form of brittle bone disease. *Bone* 31(1):12-18
- Kadian-Dodov D., Gornik H.L., Gu X. et al. Dissection and aneurysm in patients with fibromuscular dysplasia: Findings from the U.S. Registry for FMD. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 176-185
- Curatolo P, Bombardieri R., Jozwiak S. (2008). Tuberous sclerosis. *Lancet* 372:657-668
- Curatolo P, Moavero R., de Vries P.J. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol* 2015;14(7):733-745
- Fullerton H.J., Stence N., Hills N.K., Jiang B., Amlie-Lefond C., Bernard T.J., Friedman N.R., Ichord R., Mackay M.T., Rafay M.F. et al. VIPS Investigators. Focal Cerebral Arteriopathy of Childhood: Novel Severity Score and Natural History. *Stroke* 2018, 49, 2590-2596
- Nasiri J., Ariyana A., Yaghini O., Ghazavi M.R., Keikhah M., Salari M. Neurological outcome after arterial ischemic stroke in children. *Adv. Biomed. Res.* 2016, 5, 107
- Per H., Unal E., Poyrazoglu H.G., Ozdemir M.A., Donmez H., Gumus H., Uzum K., Canpolat M., Akyildiz B.N., Coskun A. et al. Childhood stroke: Results of 130 children from a reference center in Central Anatolia, Turkey. *Pediatr. Neurol.* 2014, 50, 595-600
- Sfaihi L., Elloumi S., Fourati H., Kamoun T., Mnif Z., Hachicha M. Arterial ischemic stroke in children: 22 cases from southern Tunisia. *Fetal Pediatr. Pathol.* 2013, 32, 271-275
- Stacey A., Toolis C., Ganesan V. Rates and Risk Factors for Arterial Ischemic Stroke Recurrence in Children. *Stroke* 2018, 49, 842-847
- Pezzini A., Grassi M., Del Zotto E., Lodigiani C., Ferrazzi P, Spalloni A., Patella R., Giossi A., Volonghi I., Iacoviello L. et al. Common genetic markers and prediction of recurrent events after ischemic stroke in young adults. *Neurology* 2009, 73, 717-723
- Torre D.A., Téllez Z.J., Morales BL. Hiperhomocitemia: fisiopatología e implicaciones médicas. *Rev Inv Clin* 2000; 52 (5): 557-5
- DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta* 2004; 1658(1-2): 80-8
- Farooq S., Testai F.D. Neurologic Complications of Sickle Cell Disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019, 19, 17
- Sprincean, M., Hadjiu, S., Călcii, C., et. all. Study of some immunoenzymatic parameters in pediatric ischemic stroke. In: *International Journal of Current Research*. Vol. 13, Issue, 02, pp.16401-16406, February, 2021. ISSN: 0975-833X. DOI: <https://doi.org/10.24941/ijcr.40878.02.2021>. IF: 7.749
- Racovita, S., Capcelea, S., Mosin, V., Hadjiu, S., Revenco, N., Groppa, St., Sprincean, M. "Y-chromosome microdeletions in men with severe spermatogenetic defects", 2021. In: *International Journal of Current Research*, 13, (03), pp.16428-16433. ISSN: 0975-833X. DOI: <https://doi.org/10.24941/ijcr.40899.03.2021>. IF 7.749
- Sprincean, M., Hadjiu, S., Călcii, C. et. all. Dynamics of some enzyme immunoassay parameters in ischemic stroke in children. In: *Balkan Medical Union*. Vol. 55, no 4, pp. 548-563, December 2020. ISSN PRINT: 1584-9244. DOI: <https://doi.org/10.31688/ABMU.2020.55.4.01>

VICTORIA VEREJAN, EUGEN BENDELIC, JANA BERNIC

PARTICULARITĂȚILE MECANISMELOR PATOBIOCHIMICE ÎN CAZUL TRAUMATISMELOR CRANIO-CEREBRALE LA COPII

¹Catedra Oftalmologie și Optometrie,

²Catedra Chirurgie Pediatrică, Traumatologie și Ortopedie USMF
Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republica Moldova

РЕЗЮМЕ

ИЗМЕНЕНИЯ БИОХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВЫХ ТРАВМАХ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова. Окислительный стресс, детская травма головного мозга

Материалы и методы. Исследование проведено методом использования крови 48 пациентов осмотренных после черепно-мозговой травмы. Возраст больных составил предел от 7 до 18 лет. Цель исследования определить повреждения основных биохимических цепей, связанных с окислительным стрессом и недостаточностью антиоксидантного ответа.

Полученные результаты. Повышенное количество реактивных форм O₂ определяется при всех видах черепно-мозговых травм, но наиболее повышенные индикаторы определяются при тяжелой ЧМТ, сотрясении мозга и множественных травмах.

Выводы. В случае повреждения головного мозга антиоксидантные средства могут оказать большую помощь, поскольку они ограничивают разрушительный эффект окислительных поражений. Понимая патологические цепочки процесса, мы можем уменьшить тяжелые побочные эффекты, исходящие из поражения.

SUMMARY

BIOCHEMICAL CHAIN LESIONS RESULTED BY A BRAIN INJURY IN CHILDREN

Key words. Oxidative stress, children brain injury

Materials and methods. The research was undergone using blood examination test on 48 inpatient emergency department after brain injury. The patients age ranged between 7-18 years old. The goal was to determine the lesions of the main biochemical chains concerning oxidative stress and antioxidative response deficiency.

Results. An increased amount of O₂ reactive species have determined in all kinds of brain injury, but the most increased amount has been determined in severe TBI, concussion and multiple trauma.

Conclusions. In case of brain injury antioxidative remedies might be of a great help because they limit the destructive effect of the oxidative lesions. By understanding the pathological chains of the process we may reduce the severe side effects following the lesion.

Stresul oxidativ (SO) reprezintă o verigă importantă în etiopatogenia traumatismelor cranio-cerebrale (TCC). În cadrul literaturii de specialitate este demonstrat nu numai rolul de, precum că nivelul biomarkerilor SO corelează cu gravitatea traumei propriu-zise. [1]. Creierul este extrem de sensibil la SO, deoarece acest organ consumă circa 20-30% de oxigen inspirat. Este determinat faptul prin care, creierul utilizează, atât în acizi grași polienici nesaturați, cât și în metale de tranziție redox. Iată de ce creierul este o țintă ideală pentru atacul RL [2]. Studiile recente arată că, în TCC are loc o creștere importantă a producției de RL, ceea ce provoacă dezvoltarea unui SO pronunțat [3-5].

Este raportat că în TCC speciile reactive ale oxigenului (SRO) și speciile reactive ale azotului (SRN) pot fi generate prin mai multe căi celulare, precum activarea fosfolipazelor, nitric oxid sintazei (NOS) și xantinoxidazei, reacțiile Fenton și Haber-Weiss, și alt. La etapa când sistemele antioxidante de apărare celulară sunt depășite, producția crescută de RL va duce la oxidarea lipidelor, proteinelor și acizilor nucleici, care pot modifica funcția celulară într-un mod critic, provocând mai multe de procese patologice [6,7]. De menționat, că în TCC are loc afectarea stresului oxidativ a acizilor nucleici prin inducerea fragmentării ADN-ului mitocondrial [8], iar variantele genomice ale AND-

lui mitocondrial pot influența asupra evoluției TCC și a rezultatelor intervențiilor terapeutice [9].

Este dovedit că de ADN-ul nuclear, ADN-ul mitocondrial nu posedă mecanisme de reparare a exciziei nucleotidice și nu este protejat de histone, fiind foarte predispus la mutații. ADN-ul mitocondrial mutant produce deficit bioenergetic cu scăderea semnificativă a producției de ATP și creșterea semnificativă a producției de RL [10].

Există un studiu care afirmă că precum că disfuncția mitocondrială joacă un rol critic în mecanismul fiziopatologia leziunii cerebrale ischemice și traumatice [11-13].

Consecințele disfuncției mitocondriale sunt numeroase și includ stresul oxidativ, pierderea homeostaziei celulare Ca^{2+} , promovarea apoptozei și insuficiența metabolică. [14].

Astfel, modificările țesutului cerebral la afecțiunea focarului de acțiune oxidativă ridicată, capacității antioxidante relativ scăzute și deficiențelor în mecanismele de reparare ale ADN-lui [15-16].

Stresul oxidativ în TCC se manifestă prin peroxidarea lipidică (LPO) a acizilor grași polinesaturați din membranele lipidice celulare neuronale, gliale și vasculare, precum și a mielinei [17], ceea ce perturbă gradientii ionici și echilibrul ionic, pompele ionice, contribuind astfel la deteriorări ale membranelor celulare, creșterea consumului de glucoză, epuizarea depozitelor energetice și creșterea influxului mitocondrial de Ca^{2+} . Afectarea metabolismului energetic oxidativ duce la producerea excesului de lactat și apariția acidozei și a edemului

[18,19]. Unul dintre mecanismele importante care stau la baza procesului fiziopatologic al TCC este excitotoxicitatea — activarea receptorilor glutamici — NMDA prin supraproducția glutamatului în sinapsele heuronilor (Figura 1). Procesul de supraîncărcarea cu Ca^{2+} ar putea juca un rol cardinal în eliberarea citocromului mitocondrial, activarea caspazei și apoptozei [20-21]. În figura 1 este redat schematic un rezumat al rolului stresului oxidativ în leziunile cranio-cerebrale traumatice.

Efectele SO care rezultă din cercetările clinice pot fi analizate la abordarea metodele de evaluare, precum estimarea biomarkerilor biochimici ai TCC în plasma sau serul sangvin. Totodată dezavantajele acestei abordări includ lipsa de specificitate a țesutului cerebral, variabilitate mare a indicilor evaluați legată de starea barierei hemato-encefalice (BHE). Alternativ, putem evalua markerii lichidului cefalo-rahidian (LCR) care au o specificitate mai mare a țesutului sistemului nervos central (SNC), dar colectarea LCR este mai invazivă și, de aceea, se folosește mai rar în practica medicală. O abordare rațională care poate duce la identificarea markerilor sangvini sau LCR ar fi evaluarea proceselor biochimice care joacă un rol central în leziunile SNC, precum SO, markeri disfuncției mitocondriale, inflamației, activării gliale, disfuncției neuronale [22].

Evaluarea SO în TCC se poate face prin evaluarea produselor finale ale acțiunii SRO și SRN asupra acizilor grași polinesaturați — aldehidilor electrofile puternic reactive, precum dialdehida malonică (DAM), 4-hidroxi-2-nonenal (4-HNE) și acroleina [23-24].

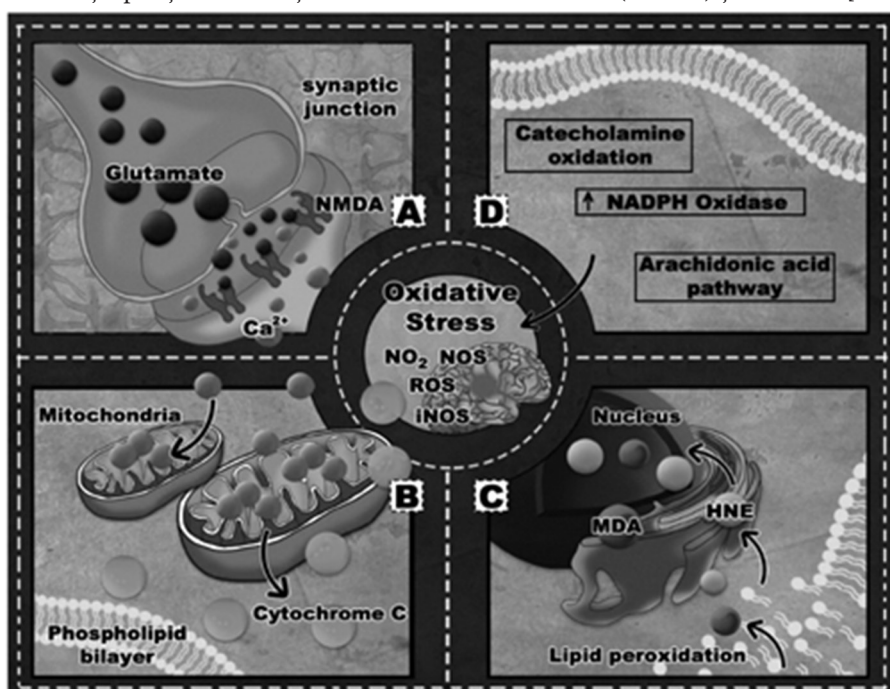


Figura 1. Stresul oxidativ în leziunile cerebrale traumatice (TCC): (A) excitotoxicitate; (B) sechestrarea Ca^{2+} și eliberarea citocromului C; (C) peroxidarea lipidelor; (D) căile de stres oxidativ [Ismail, H.; Shakkour, Z.; Tabet, M., et al. Traumatic Brain Injury: Oxidative Stress and Novel Anti-Oxidants Such as Mitoquinone and Edaravone. *Antioxidants* 2020, 9, 943. <https://doi.org/10.3390/antiox9100943>].

Unul dintre cele mai dăunătoare efecte ale SO este peroxidarea lipidelor, al cărei produs final este DAM — unul dintre cei mai frecvent utilizați markeri ai LPO [25-26]. Produsele proteice de oxidare avansată (PPOA) au fost detectate pentru prima dată în plasma pacienților cu uremie cronică și sunt considerate a fi un marker prețios al SO, deoarece este stabil și ușor de detectat [27]. Acestea sunt generați în timpul SO prin reacția proteinelor plasmatică cu oxidanții clorinați. PPOA sunt biomarkeri de preferință ai intensității modificărilor oxidative ireversibile ale proteinelor și cei mai adecvați parametri care reflectă cu acuratețe intensitatea saturației cu oxigen în bolile multifactoriale [28-30].

Într-un șir de articole de sinteză sunt trecute în revistă progresul din ultimele trei decenii în ceea ce privește obținerea unor rezultate excelente privind producerea unor medicamente antioxidante care inhibă eficient LPO induse de către RL și consecințele lor neurotoxice prin diferite mecanisme, precum SOD-ul, inhibitorii LPO tirilazad și U83836E, resveratrolul, curcumina, OPC-14177 și acid lipoic; chelatorul de fier deferoxamină și complex care include antioxidanți care conțin nitroxid, cum ar fi α -fenil-terț-butil nitrona.

Cu toate acestea eficiența majorității acestor abordări terapeutice în tratamentul TCC s-au dovedit a fi nesatisfăcătoare din diverse motive. Astfel, unele remedii pot interfera cu căile metabolice fiziologice, precum ar fi inhibitorii NOS. Altele sunt eficiente doar în cazuri de stres oxidativ minor, cum ar fi sistemul antioxidant tripartit, fiind consumate rapid în primele minute și ore după provocarea TCC. Unele remedii au o fereastră terapeutică îngustă și ar trebui să fie administrate cu promptitudine pentru a putea interfera cu vârful inițial al producției post-traumatice de radicali liberi, cum ar fi SOD-ul și antioxidantul nitroxid tempol.

MATERIALE ȘI METODE DE DIAGNOSTIC

Copiii incluși în studiu au fost din mediul urban 10,4% și din mediul rural 89,6%, dar atât în lotul de cercetare, cât și în lotul de control au prevalat copiii din localitățile rurale, respectiv — 89,6% (43 copii) și 58,3% (28

copii), vis-a-vis de respectiv doar 10,4% și 41,7% cazuri care își aveau mediul de reședință în localitățile urbane ($x^2=11.640$, $gl=1$, $p1<0,001$).

Din numărul total de participanți în studiu ($n=96$), băieții au fost 56 (58,3%) și fete — 40 (41,7%). În lotul de cercetare (lotul copiilor ce au suportat traumatism cranio-cerebral) au prevalat băieții, respectiv – 70,8% cazuri, și doar în 29,2% cazuri — fete. Si datele literaturii estimează o incidență de 2 ori mai mare a traumatismului cranio-cerebral la băieți (respectiv incidența pe sexe a traumatismului cranio-cerebral băieți : fete este 2:1). Astfel în lotul de control, o ușoară prevalare au avut fetele, respectiv 54,2% cazuri versus 45,8% cazuri — băieți.

Caracteristica loturilor de cercetare în funcție de vârstă, a relevat că în lotul de cercetare au prevalat adolescenții, cu vârsta cuprinsă între 15-18 ani – 45,8% cazuri, urmați de copiii de 7-10 ani –29,2% și cei de 11-14 ani – 25%. Deci, o incidență majora a traumatismelor cranio-cerebrale a fost la copiii etapei școlare timpurii (7-10 ani) și perioadei de adolescență (15-18 ani), iar grupul de vârstă 11-14 ani a realizat o incidenta mai mica, fiind o categorie care este mai rar supusa unor eventuale traumatisme cranio-cerebrale ($x^2= 3,412a$, $gl=2$, $p1=0,182$). În lotul de control însă au prevalat copii cu vârsta de 7-10 ani – 45,8%, urmați de adolescenții de 15-18 ani –31,3% și s-au constatat copii de 11-14 ani – 22,9%

Copiii incluși în studiu au fost evaluați prin studiul la etapele clinic-evolutive unor examinări referitor la modificările indicilor peroxidării lipidice la etapele evoluției procesului patologic. Aceștia au fost investigați în momentul internării în cadrul departamentului de urgențe neurochirurgicale, apoi în cadrul intervenției chirurgicale, ca mai apoi acești indici să fie re-evaluați la externare. Intensitatea stresului oxidativ poate fi apreciată prin markeri sistemici cum sunt produșii finali specifici rezultați din acțiunea SRO cu diverse molecule. Astfel sunt lipoperoxizii (LPO) și PPOA. LPO posedă efecte lezionale exprimate, fiindcă pot induce un lanț de reacții care se autopetpetuează și care produc lezarea biomembranelor celulare.

În tabelul 1 s-au inclus datele de cercetare cu privire la

Tabel 1. Indicii peroxidării lipidice la etapele de cercetare

A) Indicii peroxidării lipidice la etapa de internare

Grupurile de studiu	DAM, $\mu\text{M/L}$	PPOA, $\mu\text{M/L}$	AIM, mmol/L
Lotul de control (L0)	5,36 \pm 0,16 (100%)	16,92 \pm 1,68 (100%)	0,35 \pm 0,07 (100%)
Lot de cercetare (L1)	7,56 \pm 0,39*** (141%)	32,26 \pm 2,71*** (191%)	0,36 \pm 0,08 (103%)

B) Indicii peroxidării lipidice la etapa intraoperatorie

Grupurile de studiu	DAM, $\mu\text{M/L}$	PPOA $\mu\text{M/L}$	AIM, mmol/L
Lotul de control (L0)	5,54 \pm 0,27 (100%)	8,12 \pm 0,26 (100%)	0,37 \pm 0,04 (100%)
Lot de cercetare (L1)	7,57 \pm 0,49** (137%)	19,42 \pm 4,76*** (239%)	0,36 \pm 0,06 (97%)

C) Indicii peroxidării lipidice la etapa de externare

Grupurile de studiu	DAM, $\mu\text{M/L}$	PPOA $\mu\text{M/L}$	AIM, mmol/L
Lotul de control (L0)	5,36 \pm 0,16 (100%)	16,92 \pm 1,68 (100%)	0,35 \pm 0,07 (100%)
Lot de cercetare (L1)	7,58 \pm 0,40*** (141%)	36,58 \pm 2,89*** (216%)	0,35 \pm 0,09 (100%)

Notă: diferență statistic semnificativă cu lotul de control, * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

DAM – dialdehida malonică; PPOA – produse proteice de oxidare avansată; AIM – albumina ischemic modificată.

modificările indicilor peroxidării lipidice în dinamică la copiii din loturile L1 și L0 incluși în studiu.

În studiul nostru nivelul LPO a fost apreciat indirect prin dozarea concentrației dialdehidei malonice (DAM) plasmatică în dinamică. La copiii din lotul de cercetare (L1) s-a constatat o creștere importantă a valorilor DAM la toate etapele evoluției procesului patologic. Astfel, la internare s-a observat o creștere a nivelului dialdehidei malonice (DAM) față de lotul de control cu 41%. La etapa intraoperatorie concentrația DAM se menține la valori crescute (+37%), iar la etapa de externare valorile acestui indice depășeau cu 41% valorile controlului. Aceasta indică existența unei sinteze exprimate de SRO la acești copii.

DAM produs în organism în condiții de stres oxidativ și fiind puternic reactogen poate interacționa cu mai multe biomolecule, cum ar fi lipidele, proteinele sau ADN-ul, cu formarea de aducti și această producție excesivă de DAM a fost asociată cu diferite stări patologice. [1]. Mai mult decât atât, nivelul seric a DAM depinde nu numai de gradul de exprimare a proceselor de peroxidare, dar și de viteza metabolizării acestui compus până la CO₂ și H₂O₂ în ciclul Krebs.

Modificările concentrației DAM serice (în %) la etapa de internare la copiii din lotul de cercetare (L1) în dependență de tipul traumatismului craniocerebral (T.C.C.) față de lotul de control (L0) sunt prezentate în figura 4.1a, din care reiese că cele mai înalte valori ale acestui

indice se înregistrează în TCC închis și deschis (creștere cu 50-53%) și în politraumatism (creștere cu 61%). La următoarea etapă de cercetare – intraoperatorie valorile DAM se mențin sporite, cele mai înalte valori ale acestui indice înregistrându-se în TCC închis (creștere cu 46%) și contuzie (creștere cu 37%), în pofida unei tendințe slabe de discreștere, dar care nu atingeau indicii controlului (L0) (figura 1b din anexa 2). La etapa de externare se înregistrează o creștere statistic veridică în toate tipurile de TCC, totuși cele mai pronunțate creșteri au loc în TCC severă, contuzie și politraumatism (creșteri cu 41-42%) și mai ales în TCC închis (majorarea cu 57% față de nivelul controlului (L0)

Din datele prezentate în statistica tabelului 1 reiese că la copiii din lotul de cercetare (L1) cu traumatism craniocerebral la etapa de internare s-a înregistrat o creștere semnificativă a concentrației de produși proteici de oxidare avansată (PPOA) ce depășea cu 91% concentrația acestui indice comparativ cu copiii din lotul de control. La etapa intraoperatorie valorile PPOA au crescut și mai mult cu 139%, ceea ce depășea de 1,4 ori nivelul controlului, iar la etapa de externare PPOA nu s-au normalizat, dimpotrivă, acest indice depășea de 1,2 ori valorile lotului de control. Deci, la copiii incluși în studiu există o creștere a valorilor PPOA, fenomen care ar putea fi explicat prin chimia formării lor. Astfel, PPOA se formează în timpul stresului oxidativ prin acțiunea oxidanților clorurați, în special, prin acțiunea acidului

hipocloros și a cloraminelor (produse de mieloperoxidază în leucocitele polimorfonucleare activate [2].

De notat că PPOA se referă atât la markerii SO, cât și la markerii activării neutrofilelor în bolile inflamatorii. Oxidanții clorinați de origine neutrofilică pot duce la SO și oxidarea notabilă a proteinelor. În contextul clinic au fost depistate niveluri ridicate de PPOA la pacienții maturi cu mai multe boli, inclusiv diabet, artrita reumatoidă (AR), boli neurodegenerative, precum și îmbătrânirea [3].

Concentrația de PPOA, conform cercetărilor noastre, a crescut la copiii din lotul de cercetare (L1) statistic semnificativ la toate etapele de evaluare, fapt explicat prin acțiunea de inducere a mieloperoxidazelor, ceea ce se traduce prin intensificarea sintezei oxidanților puternici, cum ar fi acidul hipocloros (HOCL) de către leucocitele polimorfonucleate (PMN) activate – pricipala armă de luptă contra agenților infecțioși.

Rezultatele cercetărilor noastre arată că concentrația de PPOA la internare crește brusc în toate variantele de TCC, cele mai exprimate creșteri au loc în TCC severă și TCC asociată (creșteri cu 125 – 152 %), dar mai ales în politraumatism (creșteri cu 221%) (anexa 1, figura 4.2a). La etapă intraoperatorie valorile PPOA se mențin sporite, cele mai înalte valori ale acestui indice înregistrându-se în TCC închis (creștere cu 118%), contuzie (creșteri cu 139%) și mai ales în politraumatism (creșteri cu 203%)

La etapa de externare valorile PPOA se mențineau majore, similare celor înregistrate la etapa de internare, dar cele mai înalte creșteri s-au înregistrat în TCC deschis și TCC asociată (creștere cu 150% și, respectiv, 170%) și în politraumatism (creșteri cu 203%) (anexa 2, figura 2c). Valorile PPOA la etapa de externare nu manifestau tendințe de normalizare, ci dimpotrivă, se mențineau crescute, cele mai înalte valori ale acestui indice înregistrându-se în TCC deschis (creștere cu 150%), TCC asociată (creșteri cu 170%) și mai ales în politraumatism (creșteri cu 220%) (anexa 3, figura 4.2c).

După cum se știe AIM se formează în urma acțiunii stresului oxidativ (SO), speciilor reactive de oxigen (SRO) și acidozei asupra secvenței N-terminale (Asp1-Ala2-His3-Lys4) ale albuminei serice, ceea ce se traduce

prin micșorarea afinității acesteia pentru metalele de tranziție, în special pentru cobalt; această variantă a albuminei a fost numită albumină ischemic modificată – AIM.

Datele prezentate în tabelul 1 demonstrează că copiii din lotul de cercetare (L1) cu traumatism cranio cerebral nu au prezentat careva modificări cu semnificație statistică ale albuminei ischemic modificată (AIM) față de lotul de control la toate etapele de evaluare a procesului patologic. Astfel, la copiii de vârstă școlară cu diferite forme ale TCC, spre deosebire de maturi, nu au loc modificări ischemice pronunțate. Totuși, la etapa de internare s-au observat tendințe de creștere neveridică (cu 9%) în politraumatism (anexa 1, figura 4.3a), intraoperator tendință de scădere în TCC închis (cu 11%) (anexa 2, figura 4.3b), iar la ultima etapă – externare s-a înregistrat o tendință neveridică de creștere a valorilor AIM în TCC deschis și politraumatism (creștere cu 6%, $p>0,5$) (anexa 3, figura 4.3c). Acest fapt ar putea fi explicat prin aceea că la copii, fluxul sanguin cerebral global are o viteză mai mare (>100 ml/100 g/min) în comparație cu cea a adultului (30-40 ml/100 g/min), deci o oxigenare mai bună, fapt ce conferă creierului copilului o mai mare protecție față de acțiunea ischemizantă a RL și altor factori.

AIM este folosit în calitate de biomarker prețios de diagnostic și urmărire a eficienței tratamentului aplicat în diferite boli asociate cu ischemia și stresul oxidativ, inclusiv sindromul coronarian acut și accidente cerebrovasculare, retinopatia diabetică și traumatismul cerebral, deoarece acest indice corelează cu severitatea procesului patologic [3,4,5,6,7]. Într-un șir de studii clinice se menționează că similar cu leziunile cerebrale ischemice, ischemia retiniană declanșează stresul oxidativ, inflamația, neovascularizarea și, în cele din urmă, moartea neuronilor retinieni [8,9].

Oxidul nitric (NO) factor derivat din endotelium este o moleculă importantă de semnalizare, prezentă în toate țesuturile, unde reglează multiple procese fiziologice.

În organism NO rezultă din reacția de transformare a L-argininei în L- citrulină, proces catalizat de nitric oxid sintaza (NOS). NOS există sub 3 forme moleculare – endotelială (eNOS), neuronală (nNOS) și inductibilă

Tabel 2. Metaboliții oxidului nitric la etapele de cercetare

A) Metaboliții oxidului nitric la etapa de internare

Grupurile de studiu	NO ₂ +NO ₃ total, μM/L	NO ₂ , μM/L	NO ₃ , μM/L	Raport NO ₂ /NO ₃
Lotul de control (L0)	81,12±0,71 (100%)	54,38±1,46 (100%)	27,51±1,34 (100%)	2,28±0,19 (100%)
Lot de cercetare (L1)	81,06±1,28 (99.9%)	56,75±0,99*** (104%)	24,31±1,08 (88%)	2,76±0,16* (121%)

B) Metabolizii oxidului nitric la etapa intraoperatorie

Grupurile de studiu	NO ₂ +NO ₃ total, μM/L	NO ₂ , μM/L	NO ₃ , μM/L	Raport NO ₂ /NO ₃
Lotul de control (L0)	76,93±1,93 (100%)	47,57±1,62 (100%)	29,37±2,68 (100%)	1,79±0,22 (100%)
Lot de cercetare (L1)	81,54±1,92 (106%)	53,98±2,95* (113%)	27,56±2,03 (94%)	2,16±0,33 (121%)

C) Metabolizii oxidului nitric la etapa de externare

Grupurile de studiu	NO ₂ +NO ₃ total, μM/L	NO ₂ , μM/L	NO ₃ , μM/L	Raport NO ₂ /NO ₃
Lotul de control (L0)	81,12±0,71 (100%)	54,38±1,46 (100%)	27,51±1,34 (100%)	2,28±0,19 (100%)
Lot de cercetare (L1)	81,28±1,13 (100.2%)	57,41±1,09 (106%)	23,87±1,02 (87%)	2,75±0,14* (121%)

Notă: diferență statistic veridivă față de lotul de control, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

(iNOS). Principalii metaboliți ai NO care se formează prin reacții de oxidare, sunt nitriții (NO₂) și nitrații (NO₃). Funcționarea normală a endoteliului este condiționată de sinteza permanentă a NO din L-arginină prin intermediul eNOS. În afară de efectul vazodilatator, NO are și funcție angioprotectoare ce inhibă proliferarea mediei vasculare, posedă acțiune antioxidantă și antiinflamatorie, inhibă agregarea trombocitelor și migrarea monocitelor. Oxidul nitric (NO) este o moleculă cheie de semnalizare în reglarea fluxului sanguin cerebral. Se consideră că eNOS are proprietăți neuroprotectoare, iar cel derivat din iNOS poate avea efecte neurotoxice. Acest lucru este valabil atât pentru creierul adult, cât și cel imatur [10].

Leziunea cerebrală traumatică duce la creșterea activității NOS în cortexul cerebral și la creșterea conținutului de oxid nitric în creier [11]. Există, de asemenea, o creștere a concentrației de NO în plasma sanguină după TCC, iar gradul acestei creșteri depinde de gravitatea leziunii. În plus, dezvoltarea stresului nitrosativ și creșterea nivelului de peroxinitriți poate produce acumularea ionilor de Ca²⁺ în citoplasma celulelor și activarea sistemului calpainic, care, ca urmare, declanșează procese neurodegenerative posttraumatice [12].

La copiii din lotul de cercetare (L1) cu traumatism cranio cerebral și lotul de control (L0) a fost cercetată concentrația metaboliților oxidului nitric (tabel 2). Astfel, la etapa de internare s-a constatat că concentrația sumară a metaboliților oxidului nitric (NO₂+NO₃) a fost practic aceeași în ambele loturi cercetate (81,12 μM/L versus 81,06 μM/L). S-a înregistrat o creștere neesen-

țială în lotul de cercetare (L1) a concentrației de NO₂ (56,75 μM/L versus 54,38 μM/L) și o discreștere neesențială a valorilor NO₃ (24,31 μM/L versus 27,51 μM/L) față de lotul de control (L0). Acest fapt a condus la creșterea statistic veridică a raportului NO₂/NO₃ în lotul de cercetare (L1) cu 21%.

La etapa intra-operatorie concentrația sumară a metaboliților (NO₂+NO₃) la copiii din lotul de cercetare (L1) se modifică neesențial față de valorile lotului mar-tor (81,54 μM/L versus 76,93 μM/L). S-a determinat o creștere neesențială la pacienții din lotul de cercetare (L1) a concentrației de NO₂ (53,98 μM/L versus 47,57 μM/L) și o scădere a nivelului NO₃ (27,56 μM/L versus 29,37 μM/L). În așa mod, raportul NO₂/NO₃ a crescut ușor în cadrul lotului de cercetare cu 21%, dar fără a atinge pragul semnificației statistice.

La etapa de externare practic s-au înregistrat aceleași modificări: concentrația sumară a NO₂+NO₃ a fost practic egală în ambele loturi cercetate (81,12 μM/L versus 81,28 μM/L). S-a determinat o creștere neesențială la pacienții din lotul de cercetare (L1) a concentrației de NO₂ (57,41 μM/L versus 54,38 μM/L) și discreștere a concentrației de NO₃ (23,87 μM/L versus 27,51 μM/L). Iar raportul NO₂/NO₃ la copiii din lotul de cercetare (L1) a crescut statistic semnificativ cu 21%.

Mai mulți cercetători au raportat valori crescute ale concentrațiilor metaboliților sumari ai NO — (NO₂ + NO₃) în LCR la pacienții maturi cu leziuni severe craniocerebrale în primele 3 zile după traumatism. De asemenea, a fost demonstrată o creștere similară concomitentă în LCR al IL-8 — un marker al răspunsului

inflamator acut, fapt ce indică că cauza creșterii concentrațiilor metaboliților NO este cel mai probabil inflamația [13,14].

Modificările concentrației sumare a metaboliților oxidului nitric ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$) serice (în $\mu\text{M/L}$) la etapa de internare la copiii din lotul de cercetare (L1) în dependență de tipul traumatismului craniocerebral (T.C.C) față de lotul de control (L0) sunt prezentate în anexa 2, figura 4.4a, din care se vede că la această etapă are loc o creștere veridică a acestui indice în TCC închis și politraumatism. Intraoperator ($\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ total) crește în TCC închis (cu 10%) și scade în TCC închis (cu 12%) La externare nu s-au înregistrat careva modificări veridice.

Concentrația metabolitului NO_2 la etapa de internare a crescut veridic în TCC deschis (+16%), TCC asociat (+12%) și politraumatism (+17%). Intraoperator metabolitul NO_2 crește în TCC contuzie (+13%) și în politraumatism (creștere cu + 21%) (anexa 2, figura 4.5b). La externare are loc scăderea nivelului NO_2 în politraumatism (cu 27%), TCC asociat (cu 20%) și TCC deschis (cu 18%) (anexa 3, figura 4.5c).

Concentrația metabolitului NO_3 la etapa de internare a scăzut veridic în TCC deschis, TCC asociat și politraumatism (cu 22%). Intraoperator metabolitul NO_3 scade în TCC deschis (cu 27%) și în politraumatism (scădere cu 23%). La externare nu s-a înregistrat modificări cu semnificație statistică a valorilor NO_3 (anexa 3, figura 4.6c).

Raportul NO_2/NO_3 la internare crește veridic cel mai mult în TCC asociat (cu 45%), TCC deschis (cu 51%) și politraumatism(cu 52%) Intraoperator raportul NO_2/NO_3 crește în politraumatism (cu 64%) La externare are loc o creștere veridică în toate variantele de TCC, dar cele mai exprimate creșteri s-au depistat în TCC asociat (cu 39%) și politraumatism (cu 56%)

CONCLUZII SI DISCUȚII

1. Traumatismul cerebral cauzează producția masivă de SRO cu stres oxidative (SO) rezultat. Intensitatea SO poate fi apreciată prin markeri sistemici cum sunt lipoperoxizii (LPO) care posedă efecte lezionale exprimate, fiindcă pot induce un lanț de reacții care se autoperpetuează și care produc lezarea biomembranelor celulare. Rezultatele cercetărilor noastre arată că concentrația produsului final al LPO — dialdehidei malonice (DAM) plasmatică la copiii din lotul de cercetare (L1) crește important la toate etapele evoluției procesului patologic.
2. Producții proteice de oxidare avansată (PPOA) sunt biomarkeri de preferință ai gradului modificărilor oxidative ireversibile ale proteinelor și cei mai adecvați parametri care reflectă cu acuratețe intensitatea SO. Oxidanții clorinați de origine neutrofilică pot duce la SO și oxidarea notabilă a proteinelor, fapt explicat prin acțiunea de inducere a mieloperoxida-

zilor, ceea ce se traduce prin intensificarea sintezei oxidanților puternici, cum ar fi acidul hipocloros (HOCl) de către leucocitele polimorfonucleate (PMN) activate.

3. Efectele patobiochimice ale acțiunii SRO pot fi estimate și prin determinarea nivelului metaboliților sumari ai NO (NO total), metaboliților oxidului nitric (NO_2^- și NO_3^-), și raportului $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ în serul sanguin. Timpul de înjumătățire a NO și raportul nitrat (NO_3^-)/nitrit (NO_2^-) depind de tipul și cantitatea SRO, pO_2 , pH , și alt. Oxidul nitric (NO) este o moleculă cheie de semnalizare în reglarea fluxului sanguin cerebral. Se consideră că NO derivat din eNOS are proprietăți neuroprotectoare, iar cel derivat din iNOS poate avea efecte neurotoxice. Leziunea cerebrală traumatică duce la creșterea activității NOS în cortexul cerebral și la creșterea conținutului de oxid nitric în creier. Există, de asemenea, o creștere a concentrației de NO în plasma sanguină după TCC, iar gradul acestei creșteri depinde de gravitatea leziunii. În plus, dezvoltarea stresului nitrosativ și creșterea nivelului de peroxinitriți poate produce acumularea ionilor de Ca^{2+} în citoplasma celulelor și activarea sistemului calpainic, care, ca urmare, declanșează procese neurodegenerative posttraumatice
4. Pentru a se proteja împotriva efectelor toxice ale produselor oxidative, celula a dezvoltat sisteme de apărare antioxidantă. Antioxidanții se găsesc în orice celulă, sunt molecule care protejează organismul de distrugerile, provocate la nivel celular de SRO și SRN. În prezentul studiu, copiii luați în cercetare au fost supuși unor examinări ale indicilor sistemului antioxidant. La copiii din lotul de cercetare (L1) fost stabilită o creștere statistic nesemnificativă a activității antioxidante totale (AOT), evaluată prin metoda ABTS la etapele evoluției procesului patologic – internare, intraoperator și externare și discreșterea pronunțată a valorilor AOT, evaluată prin metoda CUPRAC la toate etapele de cercetare – internare (reducere cu 29%, $p < 0,001$); intraoperator (reducere cu 65%) și externare (reducere cu 39%, $p < 0,001$) față de lotul de control (L0).

BIBLIOGRAFIE

1. Investigații biochimice: Elaborare metodică. Gudumac V., Tagadiuc O., Rîvneac V., Sardari V., Pantea V., Andronache L., Știrba O. Vol. II. Micrometode. Univ. De Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Ch.: Tipogr. „Elena V. I.”, 2010. 97 p. ISBN 978-9975.
2. Metode de cercetare a metabolismului hepatic. Elaborare metodică. V. Gudumac, V. Rîvneac, O. Tagadiuc; et al. Univ. De Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. Sub red. Valentin Gudumac. Ch.: Tipogr. „Tehnica-Info”, 2012. 162 p.

- 3 Габриэлян Н. И., Липатова В. И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей. В: Лаб. дело. 1984, № 3, с. 138-140
- Королук М. А., Иванова Л. И., Майорова И. Г., Токарев В. Е. Метод определения активности каталазы. В: Лабор. дело. 1988, № 1, с. 16-19.
- 4 Сыромятникова Е. Д., Лужников Е. А., Маткевич и др. Некротические субстанции как маркер оценки эффективности детоксикации организма методом кишечного лаважа у больных острыми отравлениями. В: Клин. лабор. д-ка. 2002, №10, с. 44.
- 5 Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, et al. Reactive glycosylation end products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet*. 1994;343:1519–1522].
- 6 Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic. Biol. Med.* 1999;26:1231–1237.
- 7 Witko-Sarsat V., Friedlander M., Capeillere-Blandin C.; Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uraemia. *Kidney Int.*, 1996; 49(5): 1304-1313.
- 8 Zeiler FA, McFadyen C, Newcombe VFJ, et al. Genetic Influences on Patient-Oriented Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Living Systematic Review of Non-Apolipoprotein E Single-Nucleotide Polymorphisms. *J.Neurotrauma*. 2021;38(8):1107-1123.
- 9 Szczesny, B.; Tann, A.W.; Mitra, S. Age- and tissue-specific changes in mitochondrial and nuclear DNA base excision repair activity in mice: Susceptibility of skeletal muscles to oxidative injury. *Mech. Ageing Dev.* 2010, 131, 330–337.
- 10 Blomgren K, Hagberg H. Free radicals, mitochondria, and hypoxia-ischemia in the developing brain. *Free Radic. Biol. Med.* 2006;40(3):388–397.
- 11 Starkov AA, Chinopoulos C, Fiskum G. Mitochondrial calcium and oxidative stress as mediators of ischemic brain injury. *Cell Calcium*. 2004;36(3–4):257–264.
- 12 Guțu I. Influența preparatelor de origine entomologică asupra stresului oxidativ în inflamația subacută //Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – 2020. – C. 51-51..
- 13 André Mendes Arent, Luiz Felipe de Souza, Roger Walz, and Alcir Luiz Dafre. Perspectives on Molecular Biomarkers of Oxidative Stress and Antioxidant Strategies in Traumatic Brain Injury. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 723060, 18 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/723060>.
- 14 Shohami, E.; Beit-Yannai, E.; Horowitz, M.; Kohen, R. Oxidative stress in closed-head injury: Brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997, 17, 1007–1019.
- 15 Pantea V., Șveț I., Popa V. Efectele unor compuși biologici activi autohtoni cu proprietăți antitumorale asupra intensității stresului oxidativ (cercetări in vitro). – 2018..
- 16 Hall ED, Vaishnav RA, Mustafa AG. Antioxidant therapies for traumatic brain injury. *Neurotherapeutics*. 2010;7(1):51-61. doi:10.1016/j.nurt.2009.10.021.
- 17 Marklund, N.; Clausen, F.; Lewander, T.; Hillered, L. Monitoring of reactive oxygen species production after traumatic brain injury in rats with microdialysis and the 4-hydroxybenzoic acid trapping method. *J. Neurotrauma* 2001, 18, 1217–1227.
- 18 Robertson CL, Scafidi S, McKenna MC, Fiskum G. Mitochondrial mechanisms of cell death and neuroprotection in pediatric ischemic and traumatic brain injury. *Exp Neurol*. 2009;218(2):371-380. doi:10.1016/j.expneurol.2009.04.030.
- 19 Itoh, T.; Satou, T.; Nishida, S.; Tsubaki, M.; Imano, M.; Hashimoto, S.; Ito, H. Edaravone protects against apoptotic neuronal cell death and improves cerebral function after traumatic brain injury in rats. *Neurochem. Res.* 2010, 35, 348–355.
- 20 Loidl-Stahlhofen, K. Hannemann, and G. Spiteller, “Generation of α-hydroxyaldehydic compounds in the course of lipid peroxidation,” *Biochimica et Biophysica Acta*, vol. 1213, no. 2, pp. 140–148, 1994.].
- 21 W. A. Pryor and N. A. Porter, “Suggested mechanisms for the production of 4-hydroxy-2-nonenal from the autoxidation of polyunsaturated fatty acids,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 8, no. 6, pp. 541–543, 1990.
- 22 H. Esterbauer, R. J. Schaur, and H. Zollner, “Chemistry and Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes,” *Free Radical Biology and Medicine*, vol. 11, no. 1, pp. 81–128, 1991.
- 23 Kovachich GB, Mishra OP. Lipid peroxidation in rat brain cortical slices as measured by the thiobarbituric acid test. *J Neurochem*. 1980 Dec; 35(6):1449-52.
- 24 S. Sharma, Z. Ying, and F. Gomez-Pinilla, “A pyrazole curcumin derivative restores membrane homeostasis disrupted after brain trauma,” *Experimental Neurology*, vol. 226, no. 1, pp. 191–199, 2010.
- 25 F. Petronilho, G. Feier, B. de Souza et al., “Oxidative stress in brain according to traumatic brain injury intensity,” *Journal of Surgical Research*, vol. 164, no. 2, pp. 316–320, 2010.
- 26 Cepoi L. et al. Dialdehida malonică–un potențial marker al toxicității nanoparticulelor în mediul acvatic //One Health & Risk Management. – 2020. – T. 1. – №. 1. – C. 64-71..
- 27 Piwowar A . The advanced oxidation protein products as potential diagnostic and prognostic factor

- in diseases of the indicated participation of oxidative stress. *Postepy Hig Med Dosw (online)*, 2014; 68: 446-458.
- 28 Ghinda S. et al. CARACTERISTICILE CONȚINUTULUI DE LIMFOCITE T ÎN FUNCȚIE DE STRESUL OXIDATIV ȘI ACTIVITATEA ANTIOXIDANTĂ LA PACIENȚII CU TUBERCULOZĂ PULMONARĂ ȘI INFECȚIA COVID-19 // *Bulletin of the Academy of Sciences of Moldova. Medical Sciences.* – 2021. – T. 71. – №. 3. – C. 200-205.
- 29 Liu, Z., Yao, X., Jiang, W. et al. Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF- κ B signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury. *J Neuroinflammation* 17, 90 (2020).
- 30 Cornelia, Lazăr, and Ana Mișina. “Caracteristica metabolică a ischemiei/reperfuziei cauzate de torsiunea/detorsiunea ovariană.” (2021). C.P. Olivier, G. Loron, R.H. Fontaine, J. Pansiot, et al. Nitric oxide plays a key role in myelination in the developing brain. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, 69 (2010), pp. 828-837.

© Cuzneț Ludmila^{1,2}, Hadjiu Svetlana^{1,2}, Călcii Cornelia^{1,2}, Feghiu Ludmila^{1,3}, Lupușor Nadejda¹, Grîu Corina¹, Tihai Olga¹, Racoviță Stela¹, Sprîncean Mariana^{1,2}, Revenco Ninel^{1,2}

CUZNEȚ LUDMILA, HADJIU SVETLANA, CĂLCÎI CORNELIA, FEGHIU LUDMILA,
LUPUȘOR NADEJDA, GRÎU CORINA, TIHAI OLGA, RACOVIȚĂ STELA,
SPRÎNCEAN MARIANA, REVENCO NINEL

MODIFICĂRI IMAGISTICE ÎN PARALIZIA CEREBRALĂ SPASTICĂ LA COPII

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova

SUMMARY

IMAGING CHANGES IN SPASTIC CEREBRAL PARALYSIS IN CHILDREN

Keywords: cerebral palsy, imaging, child

Introduction. MRI imaging is quite commonly used in the investigation of children with cerebral palsy (PC) to recognize the etiology of this condition. This investigation suggests hope for future therapeutic interventions for children with PC. **The aim is to study** the relationship between spastic PC type and brain imaging aspects.

Material and methods. In the years 2018-2020, 78 imaging results of children with spastic PC (age older than 5 years) were analyzed: 28 — tetraplegic PC (PCT), 26 — hemiplegic (PCH), 24 — diplegic form (PCD). The imaging results were analyzed by a trained specialist.

Results. Structural brain abnormalities relevant to spastic PC types were detected in 72 (92.3% [II 99.19-95.61], $p = 0.01$) children. In the PCT, changes were detected in all children. In those with PCD — at 22 (91.7% [II 97.34-86.06], $p = 0.05$). In PCH — in 25 (96.2% [II 99.97-92.43], $p = 0.01$) cases. Common: ventriculomegaly (55.1%) — in PCT and PCD, cerebral atrophy (53.8%) — in PCT, unilateral porencephalic cerebral cyst (30.8%) — in PCH; bilateral cysts (29.5%) with various locations (cortical — 30.4% in PCT and subcortical — 69.6% in PCD). Other abnormalities: atrophic lesions in the region of the basal ganglia and thalamus (5.1%); diffuse porencephaly (2.6%), periventricular gliotic changes (17.9), etc.

Conclusions: Structural brain abnormalities, common PC, are varied, can be detected frequently by advanced imaging techniques and reflect the relationship between the shape of the PC and the characteristic imaging lesions. Early detection of brain abnormalities in children with PC may suggest remote prognosis of the disease and proper management of affected children.

РЕЗЮМЕ

ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ СПАСТИЧЕСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: детский церебральный паралич, визуализация, ребенок

Цель. МРТ-визуализация довольно часто используется при обследовании детей с церебральным параличом (ПК) для выявления этиологии этого состояния. Это исследование дает надежду на будущие терапевтические вмешательства для детей с ПК. Цель состоит в том, чтобы изучить взаимосвязь между типом спастического ПК и аспектами визуализации головного мозга.

Материал и методы. В 2018-2020 годах были проанализированы 78 результатов визуализации детей со спастическим ПК (возраст старше 5 лет): 28 — тетраплегический ПК (PCT), 26 — гемиплегический (PCH), 24 — диплегическая форма (PCD). Результаты визуализации были проанализированы квалифицированным специалистом.

Результаты. Структурные аномалии головного мозга, относящиеся к спастическим типам ПК, были выявлены у 72 (92,3% [II 99,19-95,61], $p = 0,01$) детей. При проведении ПКТ изменения были обнаружены у всех детей. У лиц с ПКД — на 22 (91,7% [II 97,34-86,06], $p = 0,05$). При ПЧ — в 25 (96,2% [II 99,97-92,43], $p = 0,01$) случаях. Распространенные: вентрикуломегалия (55,1%) — при PCT и PCD, церебральная атрофия (53,8%) — при PCT,

односторонняя порэнцефалическая киста головного мозга (30,8%) — при РСН; двусторонние кисты (29,5%) различной локализации (кортикальные — 30,4% при РСТ и подкорковые — 69,6% при РСД). Другие аномалии: атрофические поражения в области базальных ганглиев и таламуса (5,1%); диффузная порэнцефалия (2,6%), перивентрикулярные глиотические изменения (17,9) и др.

Выводы: Структурные аномалии головного мозга, распространенный ПК, разнообразны, часто могут быть обнаружены с помощью передовых методов визуализации и отражают взаимосвязь между формой ПК и характерными поражениями визуализации. Раннее выявление аномалий головного мозга у детей с ПК может предполагать отдаленный прогноз заболевания и надлежащее ведение пострадавших детей.

INTRODUCERE

Imagistica prin RMN este destul de frecvent utilizată în investigația copiilor cu paralizie cerebrală (PC) pentru recunoașterea etiologiei acestei afecțiuni. Această investigație sugerează speranța în viitoarele intervenții terapeutice ale copiilor cu PC. Paralizia cerebrală (PC) este un termen folosit pentru a descrie un spectru larg de dizabilități motorii non-progresive care rezultă din leziunile cerebrale la perioadele prenatale și/sau perinatale de dezvoltare. Este una dintre cele mai frecvente forme de **dizabilitate severă** care apare în copilărie, în special după nașterea prematură [1, 2].

La nivel Mondial ratele de **prevalență** variază între 1,5 și 3,8 (aproximativ 2,1) la 1000 de nașteri raportate în întreaga lume [3]. În plus, pe lângă manifestările motorii, copiii cu PC prezintă frecvent deficiențe cognitive și senzoriale, epilepsie, dificultăți de hrănire, și altele. Cu excepția celor mai ușoare cazuri, PC are un impact substanțial asupra bunăstării familiilor și a costurilor sociale de îngrijire a sănătății [4, 5]. Copiii care la începutul vieții sale prezintă o întârziere în dezvoltarea funcției motorii trebuie să fie evaluați pentru unele fenotipuri clinice caracteristice, pentru a reduce erorile de diagnostic. Imagistica prin RMN este destul de frecvent utilizată în investigația copiilor cu PC pentru recunoașterea etiologiei acestei afecțiuni. Această investigație sugerează speranța

în viitoarele intervenții terapeutice ale copiilor cu PC. Necâtând la faptul, că progresele în domeniul geneticii moleculare au revoluționat, la noi în țară, deseori, este dificil de a efectua unele examinări, astfel, că recunoașterea etiologiei PC poate deveni o problemă. **Scopul** constă în studierea relației dintre tipul PC spastică și aspectele imagistice cerebrale. De a studia relația dintre tipul de PC spastică și aspectele de imagistică prin rezonanță magnetică a creierului (adaptate la clasificarea MRICS).

MATERIAL ȘI METODE

În anii 2018-2020 au fost analizate 78 rezultate imagistice ale copiilor cu PC spastică (vârsta mai mare de 5 ani): 28 – PC tetraplegică (PCT), 26 – hemiplegică (PCH), 24 – forma diplegică (PCD). Rezultatele imagistice au fost analizate de un specialist pregătit.

REZULTATE

Au fost depistate anomalii structurale cerebrale relevante pentru tipurile de PC spastică la 72 (92,3% [ÎI 99,19-95,61], p = 0,01) copii. În PCT modificările au fost depistate la toți copiii. La cei cu PCD – la 22 (91,7% [ÎI 97,34-86,06], p = 0,05). În PCH – în 25 (96,2% [ÎI 99,97-92,43], p = 0,01) cazuri. Frecvent: ventriculomegalie (55,1%) – în PCT și PCD, atrofie cerebrală (53,8%)

Tipul anomaliei structurale cerebrale	%	Tipul PC
Ventriculomegalie	55,1%	PCT și PCD
Atrofie cerebrală	53,8%	PCT
Chist cerebral porencefalic unilateral	30,8%	PCH
Chisturi atrofice bilaterale cu diferite localizări	29,5%	PCT
1. → corticale	30,4%	PCD
subcorticale	69,6%	
Alte anomalii:	5,1%	PCT și PCD
1. → leziuni atrofice în regiunea ganglionilor bazali și talamici	2,6%	
2. → porencefalie difuză	17,9	
modificări gliotice periventriculare		

– în PCT, chist cerebral porencefalic unilateral (30,8%)
– în PCH; chisturi bilaterale (29,5%) cu diverse localizări (cortical – 30,4% în PCT și subcortical – 69,6% în PCD). Alte anomalii: leziuni atrofice în regiunea ganglionilor bazali și talamică (5,1%); porencefalie difuză (2,6%), modificări gliotice periventriculare (17,9), etc. Imagistica prin RMN cerebrală este destul de frecvent utilizată în investigarea copiilor cu PC. Există beneficii potențiale ale imagisticii pentru îmbunătățirea înțelegerii cauzelor PC.

Această investigație sugerează speranța în viitoarele intervenții terapeutice ale copiilor cu PC.

Academia Americană de Neurologie recomandă ca toate cazurile de PC de origine necunoscută să fie supuse examenului neuroimagistic.

Capacitatea RMN de a prezice rezultatele neurodezvoltării și de a îmbunătăți diagnosticul PC a fost demonstrată în diferite studii.

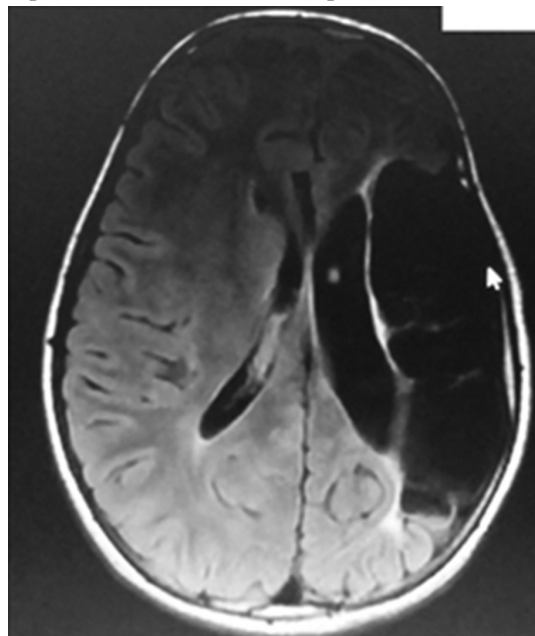
Printre acestea cităm studiul european al PC [5] care a clasificat pacienții în funcție de leziunile cerebrale depistate la RMN cerebral. Autorii au folosit un sistem de clasificare bazat pe presupusa sincronizare și natura insultei care a dus la PC. Studiul a inclus atât etiologii genetice, cât și non-genetice, cum ar fi malformații corticale genetice și leziuni hipoxic-ischemice. Un studiu neuroradiologic a efectuat revizuire retrospectivă a imaginilor neuroimagistice în rândul pacienților pediatrici, care au frecventat Ayder Comprehensive Specialized Hospital în perioada ianuarie 2016 – august 2019, îndeplinind criteriile de studiu. Au fost incluse imaginile prin RMN și CT examinate de un neuroradiolog și/sau neurolog pediatru. Vârsta medie la neuroimagistică a fost de 2 ani. Au fost mai mulți bărbați (54,5%) decât femei (45,5%), cu un raport bărbați: femei de 1,2:1.

Majoritatea pacienților au avut RMN (81,8%), spre deosebire de CT (18,2%).

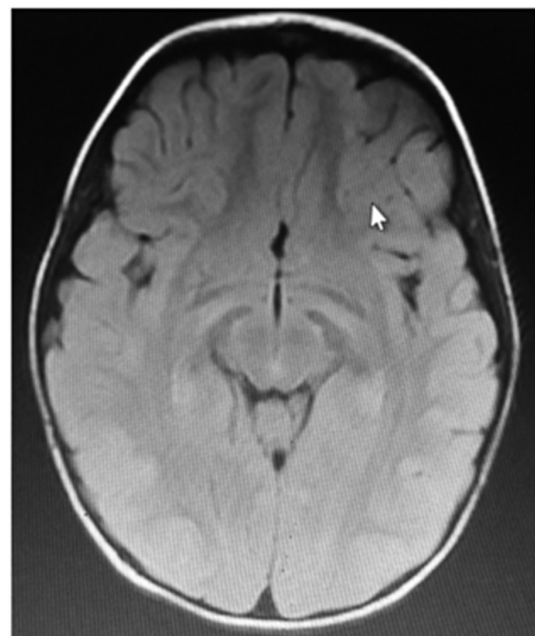
Majoritatea pacienților (69,7%) s-au născut la termen cu tetraplegie spastică (33,3%), considerată a fi principalul tip de PC. 30,3% dintre pacienți au avut studii neuroimagistice normale, în timp ce 69,7% au avut anomalii neuroimagistice. Se cunoaște că majoritatea copiilor cu PC (83%) prezintă constatări neuroradiologice anormale, exprimate prin afectarea substanței albe – cea mai frecventă anomalie întâlnită. Patologiile au fost clasificate în anomalii ale materiei albe, ganglioni bazali și talamus, cortex și lobi, ventricule laterale, chisturi, corp calos și anomalii cerebeloase. Cele mai frecvente anomalii au fost găsite în cortex și lobi observate mai ales la pacienții cu tetraplegie spastică. Acești pacienți au avut, de asemenea, cel mai mare număr de alte anomalii asociate. Anomaliile combinate ale substanței gri și albe sunt mai frecvente la copiii cu hemiplegie. Anomaliile izolate ale substanței albe sunt mai frecvente în spasticitatea bilaterală sau atetoză cu ataxie. Deteriorarea izolată a substanței cenușii este cea mai puțin întâlnită constatare. Aproximativ 10% din PC este atribuibilă malformațiilor cerebrale. 17% din cazurile

de PC nu prezintă nicio anomalie detectabilă prin imagistica RM sau CT convențională.

RMN cerebrală a unui pacient de sex masculin de 13 ani născut la termen cu hemipareză spastică dreaptă, este prezentă atrofie corticală și subcorticală cu spațiu subarahnoidal crescut și hiperintensitate T2 adiacentă; cel mai probabil datorită unui AVC perinatal.



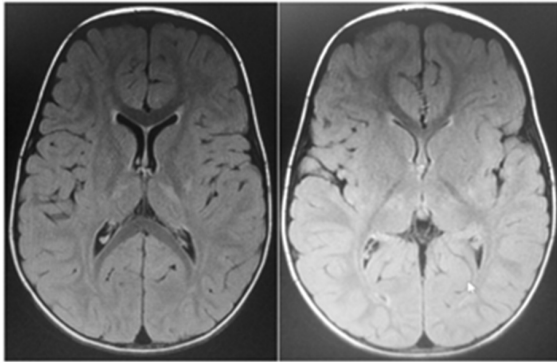
RMN la o pacientă de 3 ani, născută la termen, care prezintă PC coreoatetoidă, prezentând pierderea bilaterală a volumului lobului frontal comparativ cu formațiunile temporo-parietale și occipitale și hiperintensitatea posterioară a ganglionilor bazali bilaterali pe flierul axial T2.



RMN al unui pacient de sex masculin de 3 ani cu formă de PC nespecificată.

Imagini RMN ale unui copil de sex masculin de 3 ani livratnăscut la termen care nu a plâns imediat după

naștere. Imagini axiale T2 flair MR care prezintă gangli-
oni bazali bilaterali și hiperintensități talamice.



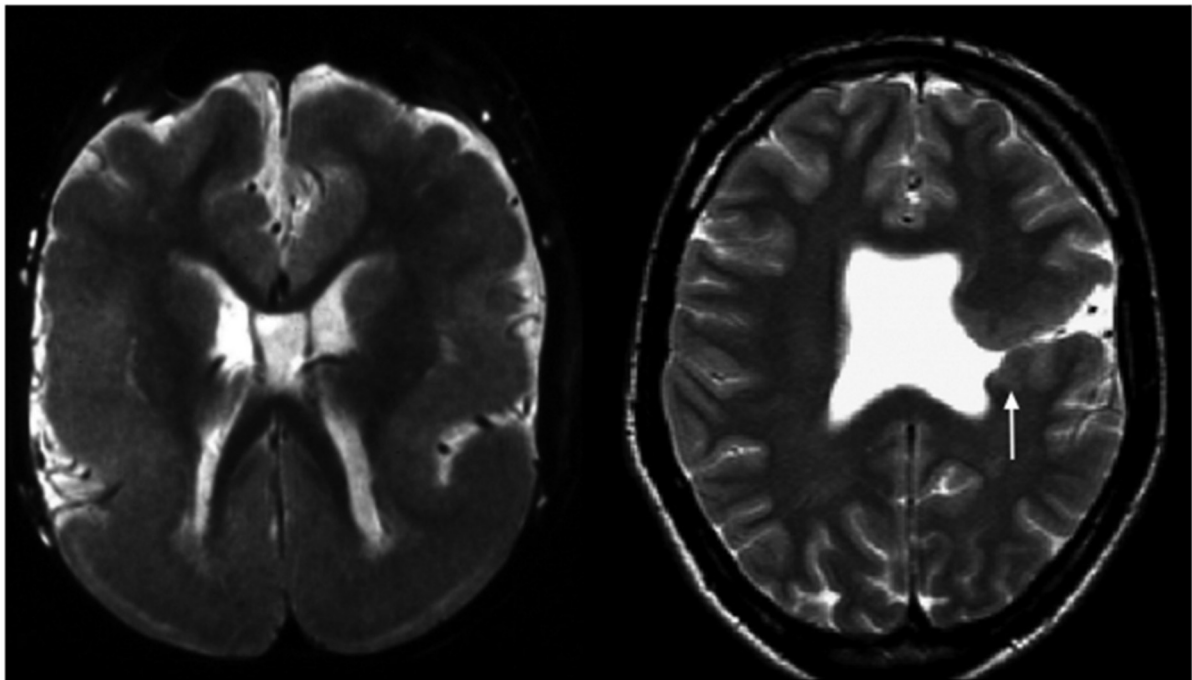
A fost elaborat Sistemul de clasificare MRI (MRICS), dezvoltat în Europa privitor la supravegherea PC. Sunt descrise tiparele tipice ale RMN cerebrală asociate cu sincronizarea specifică a vulnerabilității în diferite zone ale creierului. Clasificarea reprezintă un sistem de clasificare calitativ (tipare de timp diferit) și cantitativ, deoarece sunt introduși parametri precum unilateralitatea sau bilateralitatea, iar pentru anumite tipare — cum ar fi PVL sau leziunile diencefalice —, de asemenea, aspecte ale extinderii leziunii. Au fost incluse exemple și definiții — cum ar fi implicarea unilaterală sau bi-

laterală sau amploarea ușoară versus severă a unei leziuni din PC. Toate exemplele au indicat vârsta copilului, subtipul PC și severitatea conform GMFCS, precum și topografia leziunii și relația acesteia cu subtipul PC.

Aspectul topografiei și al consecințelor funcționale a fost evidențiat într-un capitol specific.

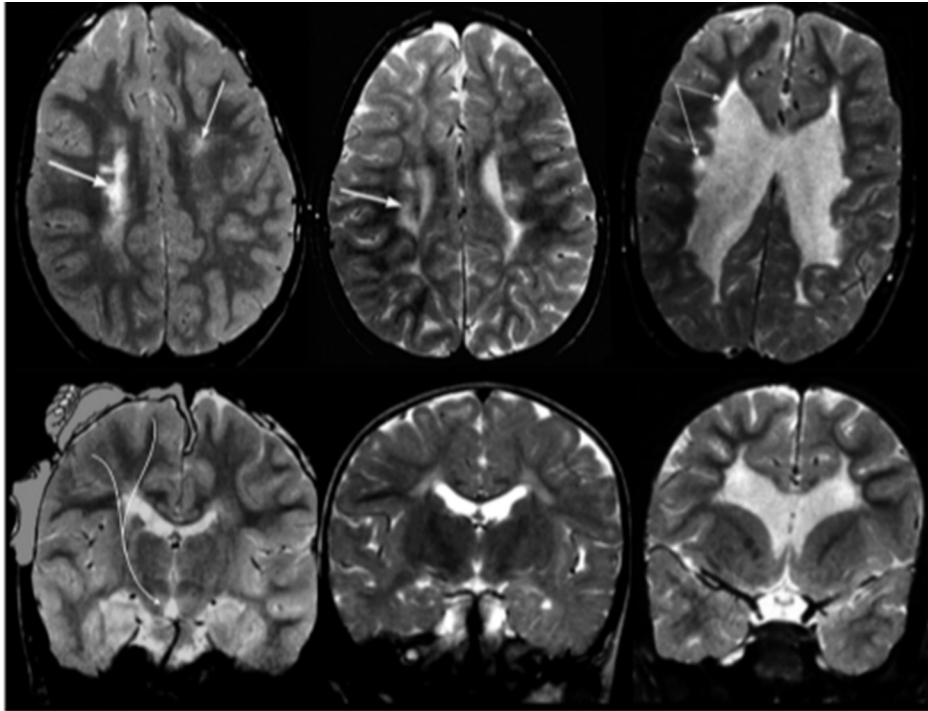
Sunt exemplificate rezultatele RMN în categoriile A, B și C și în ceea ce privește morfologia — funcția. În a doua parte a manualului, rapoartele clare de caz ale copiilor cu PC au integrat RMN în contextul clinic. Scanările RMN au fost grupate în funcție de tiparul principal lezional. Au arătat că leziunile produse de imaturitatea materiei albe (WMDI, inclusiv PVL) au fost cele mai frecvente descoperiri. Urmate de leziuni ale ganglionilor bazali, leziuni corticale / subcorticale. Și de malformații cerebrale, infarcte focale și leziuni diverse. Rezultatele normale ale RMN sugerează necesitatea examinărilor ulterioare.

Grupul de copii cu PC tetraplegie spastică a fost cel mai afectat în toate zonele și practic toți nu puteau merge, fiind cu abilități de comunicare limitate. Copiii cu PC spastică bilaterală (diplegie spastică) sunt deseori capabili să meargă și au careva abilități de comunicare. Copiii cu PC spastică unilaterală (hemiplegie spastică) sunt deseori capabili să meargă și au abilități de comunicare.

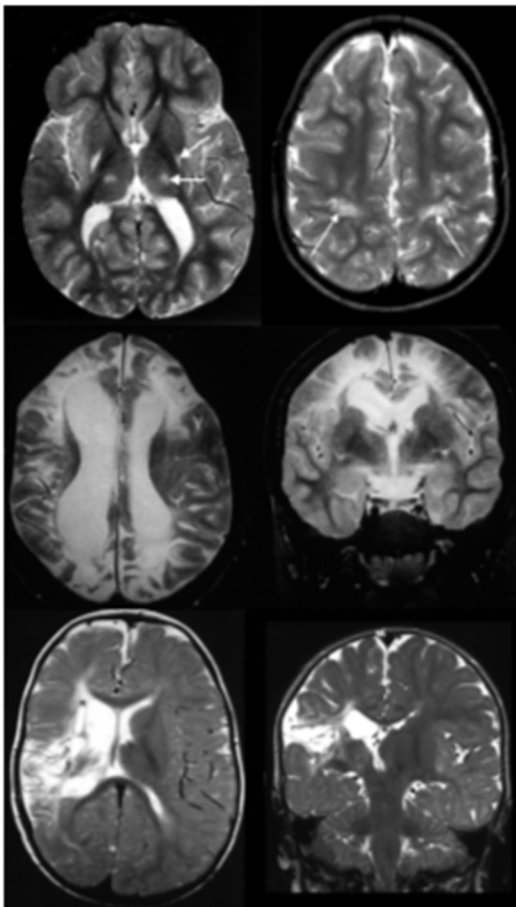


A: Tulburări de dezvoltare. (1) Stânga: **lisencefalie cu cortex larg**, agiric în special în regiunea parietooccipitală (axial T2w; vârsta de 16 ani, PC spastică bilaterală, GMFCS grad V, mutație genică LIS1). (2) Dreapta: **schizencefalie unilaterală pe partea stângă**, o bandă de cortex polimicrogirikă mărginește fanta (săgeată, axială T2w; vârsta de 12 ani, PC spastică unilaterală pe partea dreaptă, GMFCS grad I).

PC — paralizie cerebrală; GMFCS — Sistem brut de clasificare a funcției motorii.



B: Leziune predominantă a substanței albe. (1) **Leucomalacia periventriculară** este exemplificată în trei forme diferite de severitate. Stânga: o formă ușoară asimetrică, care implică tractul motor de partea dreaptă, indicată de săgeata mare, în timp ce săgeata mică indică glioză frontală (vârsta de 6 ani, PC spastică unilaterală pe partea stângă, GMFCS nivel I); (2) la mijloc o formă simetrică ușoară, care implică tractul motor de ambele părți, săgeata indică glioză periventriculară (vârsta de 3 ani, PC spastică bilaterală, GMFCS nivel I). (3) Dreapta: o formă severă cu glioză bilaterală, indicată de săgeți, și pierderea țesuturilor (6 ani, PC spastică bilaterală, GMFCS nivel V). Rândul superior arată imagini axiale T2w. Rândul inferior prezintă imagini coronare T2w în domeniul tractelor motorii, ilustrând leziunile în raport cu tractele motorii.



C: Leziune predominantă a substanței cenușii. Superior: (1) **Leziuni ale ganglionilor bazali și talamusului:** imaginile axiale T2w ilustrează implicarea nucleelor gri profund pe stânga (talamul medio-lateral, partea posterioară a nucleului lentiformis) asociate cu leziuni cortico-subcorticale suplimentare în regiunea centrală (săgeți, dreapta) (vârsta 7 ani, născut la termen, encefalopatie hipoxico-iscemică, PC diskinetică cu trăsături spastice, GMFCS nivel IV). (2)

La mijloc: **Leziune parasagittală,** imagini T2w în orientare axială (stânga) și coronală (dreapta) care prezintă leziuni cortico-subcorticale în distribuția parasagittală, lobul temporal este relativ ferit (vârsta de 10 ani, născut la termen, encefalopatie hipoxică-iscemică severă, PC spastică bilaterală, GMFCS nivelul V).

(3) **Infarctul arterei cerebrale medii cu defecte ale ganglionilor / talamusului cortico-subcortical și bazal,** indicând stadiul final după distrugerea țesutului, imaginea axială T2w (stânga), imaginea coronariană T2w (dreapta) (vârsta 18 luni, PC spastică unilaterală, nivel GMFCS I).

CONCLUZII

Anomaliile structurale cerebrale, comune PC, sunt variate, pot fi depistate frecvent prin tehnici avansate de imagistică și reflectă relația dintre forma PC și leziunile imagistice caracteristice. Detectarea precoce a anomaliilor cerebrale la copiii cu PC poate sugera prognosticul la distanță al bolii și managementul corect al copiilor afectați. Studiul nostru a relevat leziuni cerebrale corticale și subcorticale ca fiind cele mai comune caracteristici anatomice observate în imaginile RMN și CT cerebrală ale pacienților cu PC. S-a constatat că tetraplegia spastică a fost cea mai frecventă formă de PC. Anomaliile structurale cerebrale, comune PC, sunt variate, pot fi depistate frecvent prin tehnici avansate de imagistică și reflectă relația dintre forma PC și leziunile imagistice caracteristice. Detectarea precoce a anomaliilor cerebrale la copiii cu PC poate sugera prognosticul la distanță al bolii și managementul corect al copiilor afectați. În viitor, pe măsură ce tehnicile de imagistică mai sofisticate vor fi aplicate în PC, descoperirile morfologice specifice vor putea fi legate de evenimente etiologice sau expuneri, ducând astfel la căi potențiale de prevenire a PC. Toți copiii cu PC ar trebui să aibă o scanare RMN cerebrală pentru a furniza informații cu privire la momentul și amploarea leziunii. Detectarea precoce a anomaliilor cerebrale la copiii cu PC poate sugera prognosticul la distanță al bolii și gestionarea corectă a copiilor afectați.

BIBLIOGRAFIE

- Sharma N and Dhande R. Study of Magnetic Resonance Imaging (MRI) of Brain in Children with Cerebral Palsy International Journal of Anatomy, Radiology and Surgery. 2017. October, Vol-6(4): RO31-RO38 [Google Scholar]
- Himmelman K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005;94:287-94. 10.1111/j.1651-2227.2005.tb03071.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, Leviton A, Paneth N, Dan B, et al. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol*, 47 (2005), pp. 571-576. [PubMed] [Google Scholar]
- Kuban K and Leviton A. Cerebral palsy. *N Engl J Med.* 1994;330:188-95. 10.1056/NEJM199401203300308 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Towsley K, Shevell M, Dagenais L. Population-based study of neuroimaging findings in children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:29-35. 10.1016/j.ejpn.2010.07.005 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Bax M, Tydeman C, Flodmark O. Clinical and MRI Correlates of Cerebral Palsy: The European Cerebral Palsy Study. *JAMA* 2006, 296(13):1602-1608. 10.1001/jama.296.13.1602 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Yokochi K, Aiba K, Kodama M, Fujimoto S. Magnetic resonance imaging in athetotic cerebral palsy children. *Acta Paediatr Scand* 1991, 80(8-9):818 10.1111/j.1651-2227.1991.tb11955.x [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. 5th ed Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2008. [Google Scholar]
- Boyd RN, Jordan R, Pareezer L et al. Australian Cerebral Palsy Child Study: protocol of a prospective population based study of motor and brain development of preschool aged children with cerebral palsy. *BMC Neurol* 2013;13:57 10.1186/1471-2377-13-57 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Donald KA, Kakooza AM, Wammanda RD, Mallewa M, Samia P, Babakir H, et al. Pediatric Cerebral Palsy in Africa: Where Are We? *Journal of Child Neurology.* 2015;30(8):963-71. 10.1177/0883073814549245 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. The National Academies Press; Washington, D.C.: 2006. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation and National Research Council. [Google Scholar]
- Brenner D, Elliston C, Hall E, Berdon W. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2001. February;176(2):289-296. Chodick G, Ronckers CM, Shalev V, Ron E. Excess lifetime cancer mortality risk attributable to radiation exposure from computed tomography examinations in children. *Isr Med Assoc J.* 2007 Aug;9(8):584-587. 10.2214/ajr.176.2.1760289 [CrossRef] [Google Scholar]
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012. August 4;380(9840):499-505. 10.1016/S0140-6736(12)60815-0 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- Anderson PJ, Treyvaud K, Neil JJ, et al. Associations of Newborn Brain Magnetic Resonance Imaging with Long-Term Neurodevelopmental Impairments in Very Preterm Children. *J Pediatr.* 2017;187:58-65.e1. 10.1016/j.jpeds.2017.04.059 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- de Vries LS, van Haastert IC, Benders MNJL, Groenendaal F. Myth: Cerebral palsy cannot be predicted by neonatal brain imaging. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(5):279-87 10.1016/j.siny.2011.04.004 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

16. Bearden DR, Monokwane B, Khurana E, Baier J, Baranov E, Westmoreland K, et al. Pediatric Cerebral Palsy in Botswana: Etiology, Outcomes, and Comorbidities. *Pediatr. Neurol.* 2016;59:23–9. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
17. Moifo B, Nguetack S, Zeh O, Obi F, Tambe J, Mah E, et al. Computed tomography findings in cerebral palsy in Yaounde- Cameroon. *J AfrImag Med.* 2013;5(3):134–42. [Google Scholar]
18. O'Callaghan ME, MacLennan AH, Gibson CS, et al. Epidemiologic associations with cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2011;118: 576–82. 10.1097/AOG.0b013e31822ad2dc [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Stanley F, Blair E, Alberman E. *Cerebral palsies: epidemiology and causal pathways.* MacKeith Press; London (United Kingdom) 2000;151. [Google Scholar]
20. Jacquemont S, Coe BP, Hersch M, et al. A higher mutational burden in females supports a “female protective model” in neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 2014;94: 415–25. 10.1016/j.ajhg.2014.02.001 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Aggarwal M, John J, Lakhkar B. MRI in white matter diseases- clinico radiological correlation. *Indian Journal of Radiology and Imaging.* 2002;12(2):43–50. [Google Scholar]
22. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262–273 10.1056/NEJMoa0706475 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Ejeliogu EU, Ebonyi AO, John C, Yiltok ES and Toma BO. An Evaluation of Risk Factors for Cerebral Palsy in Children in Jos, Nigeria. *BJMMR.* 2017;21(4):1–13. [Google Scholar]
24. Wu YW, Croen LA, Shah SJ, Newman TB, Najjar DV. Cerebral Palsy in a Term Population: Risk Factors and Neuroimaging Findings. *Pediatrics.* 2006;118;690 10.1542/peds.2006-0278 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Ashwal S, Russman BS, Blasco PA, Miller G, Sandler A, Shevell M et al. Practice parameter: diagnostic assessment of the child with cerebral palsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004.

FLORIN GRIN, OLEG LOZAN, VALENTIN MÎȚA, OLESEA GRIN, GRIGORE PĂUN

CONSUMUL DE TUTUN ÎN ADOLESCENȚA AFECTATĂ DE MIGRAȚIA PARENTALĂ

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ADOLESCENT TOBACCO CONSUMPTION AS AFFECTED BY PARENTAL MIGRATION

Key words: parental migration, adolescents, tobacco consumption

Introduction. Parental migration, as an important socio-economic phenomenon in the Republic of Moldova, primarily affects children left behind, they end up adopting deviant behaviors, such as tobacco consumption

Aim. Examining the role of parental migration in adolescent smoking initiation and developing recommendations to prevent and combat tobacco use among adolescents affected by migration.

Material and methods. 528 adolescents aged between 12-17 years were interviewed regarding their status as a child affected by migration and their status as a smoker.

Results. Adolescents affected by parental migration tend to initiate the consumption of tobacco products in a higher proportion and earlier compared to adolescents from complete families.

Conclusions. The impact of the absence of one or both parents, as a result of labor migration, on the affective, value and moral core of the children left at home is felt through the amplification of various deviant behavioral manifestations and risks.

РЕЗЮМЕ

ПОТРЕБЛЕНИЕ ТАБАКА У ПОДРОСТКОВ ЗАТРОНУТЫХ РОДИТЕЛЬСКОЙ МИГРАЦИЕЙ

Ключевые слова: миграция родителей, подростки, табакокурение.

Введение. Миграция родителей, как важное социально-экономическое явление в Республике Молдова, в первую очередь затрагивает детей, оставшихся дома, которые в конечном итоге принимают девиантное поведение, такое как употребление табака.

Цель. Изучение роли миграции родителей в приобщении подростков к курению и разработка рекомендаций по профилактике и борьбе с употреблением табака среди подростков, затронутых миграцией.

Материал и методы. Было опрошено 528 подростков в возрасте от 12 до 17 лет относительно их статуса ребенка, затронутого миграцией, и их статуса курильщика.

Результаты. Подростки, пострадавшие от миграции родителей, чаще и раньше приобщаются к потреблению табачных изделий по сравнению с подростками из полных семей.

Выводы. Воздействие отсутствия одного или обоих родителей в результате трудовой миграции на аффективно-ценностный и нравственный стержень детей, оставшихся дома, ощущается через усиление различных девиантных поведенческих проявлений и рисков.

INTRODUCERE

La nivel global, aproape una din șapte persoane sunt migranți. Majoritatea sunt migranți de muncă care provin din țări cu venituri mici sau medii și se mută în căutare de oportunități de angajare fie la nivel internațional, fie intern într-o țară (de exemplu, din mediul rural în mediul urban). Unele persoane sunt forțate să migreze din cauza cauzelor acute, cum ar fi conflictele și dezastrele.

Ca urmare a migrației, copiii sunt adesea lăsați în urmă în grija altor membri ai familiei sau îngrijitorilor. În rândul migranților de muncă, un stimulent cheie pentru migrație este speranța de a îmbunătăți situația familiilor și copiilor lor prin creșterea veniturilor gospodăriei și stabilitatea financiară. Deși sănătatea și drepturile lucrătorilor migranți sunt recunoscute ca o prioritate în Obiectivele de dezvoltare durabilă ale ONU, sănătatea copiilor migranților a fost în mare măsură trecută cu vederea în cercetare și politică. [1,3]

Migrația este, probabil, cea mai importantă tendință socio-economică pentru Moldova, o țară cu una dintre cele mai ridicate rate totale ale emigrației din lume. Migrația are un impact puternic asupra mai multor aspecte ale societății moldovene, inclusiv asupra structurii de vârstă a populației, a economiei și a disponibilității competențelor. În 2020, Moldova avea peste 1.150.000 de migrați internaționali, dintr-o populație de puțin peste 4 milioane de locuitori, adică 28,7 % din populația totală [1] Migrația externă în masă a creat probleme sociale grave în Moldova, inclusiv problema creșterii copiilor în familii separate și creșterea presiunii demografice. 146 mii de copii (circa 14% dintre numărul total al copiilor), au unul sau ambii părinți în străinătate [1,5]

Deși este un subiect amplu mediatizat, situația copiilor cu părinți plecați în străinătate la muncă a fost puțin studiată. În acest moment nu se cunoaște nici numărul acestora și nici consecințele negative sau pozitive generate de plecarea părinților la muncă în străinătate. Există unele date statistice oficiale (din păcate insuficiente), precum și câteva studii ale unor organizații non-guvernamentale; aceste studii sesizează unele dintre problemele apărute și sunt un bun punct de start. [4,7]

Copii ai căror părinți sunt plecați la muncă în străinătate au un profil asemănător cu cei ce trăiesc în familii monoparentale ca urmare a despărțirii părinților sau a decesului unuia dintre ei. Acest lucru arată că, deși plecarea la muncă este temporară, efectele asupra copiilor pot fi similare cu cele ale unei despărțiri pe termen lung sau definitive [2,3,6]

Controlul insuficient asupra copiilor din partea celorlalți adulți din familie, alături de problemele de natură emoțională produse de lipsa afectivității parentale și, în plus, creșterea accesului la diverse oportunități pe măsură ce veniturile din străinătate determină o creștere a bunăstării materiale, pe de o parte, precum și din cauza accesului ușor la alcool, tutun și droguri ilicite, sunt în măsură să dezvolte la copii și adolescenți anumite tendințe deviante. [4,9] Printre ele se numără infecțiile cu transmitere sexuală, sarcinile nedorite, consumul de substanțe, problemele de sănătate mintală și sinuciderea, cele mai frecvent fiind consumul de alcool și tutun [1,5]

Timpul inițierii consumului de tutun la fel este foarte important, studiile demonstrând faptul că inițierea cât mai timpurie a consumului de tutun de către adolescenți garantează obținerea dependenței față de produsele din tutun la vârsta de adult. S-a stabilit că din adolescenții care încearcă produse din tutun, mai mult de o treime vor deveni fumători zilnici și aproape 25% vor deveni dependenți. Conform GYTS, 16,3% dintre adolescenții de 13 – 15 ani din țara noastră sunt fumători activi și cel puțin 4 din 10 adolescenți se află în ambianța persoanelor care fumează în locurile publice; mai mult de ¼ dintre ei sunt expuși la fumul de tutun la domiciliu. [6,8] Lucrarea reflectă rezultatele studiului influenței migrației părinților asupra inițierii consumului de tutun

la adolescenți cu elaborarea măsurilor necesare pentru ameliorarea impactului negativ al migrației parentale pe de o parte și combaterea consumului de tutun anume în categoria adolescenților afectați de migrația parentală.

MATERIAL ȘI METODE

Pentru realizarea obiectivelor generale și specifice ale cercetării, a fost alese metode cantitative care să permită o analiză complexă și comprehensivă a impactului migrației părinților asupra inițierii fumatului la adolescenți. Instrumentul de cercetare: chestionar elaborat în interesele studiului, în mare parte studiul standardizat GYTS, adaptat scopurilor și obiectivelor cercetării. Populația țintă: adolescenți din Republica Moldova cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Debutul fumatului la o vârstă fragedă indică despre absența controlului parental. Atunci când părinții sunt absenți, cum ar fi cazul părinților care lucrează în străinătate, există îngrijorări că copiii ar putea să nu fie îndrumați corespunzător. Cu un număr semnificativ de mame și tați ai adolescenților care migrează în străinătate pentru a-și satisface nevoile economice ale familiilor lor, Republica Moldova a devenit cunoscută ca o „națiune de migrație”.

Structura eșantionului cercetării denotă un tablou similar cu referire la profilul socio-demografic al copiilor afectați de migrație, relatat de majoritatea studiilor realizate în domeniu. Majoritatea adolescenților participanți în cercetare au avut vârsta de 14-15 ani, practic acea vârstă critică la care apare consumul de tutun În dependență de prezența variabilei prezența unui părinte migrant, eșantionul a fost clasificat în 2 loturi

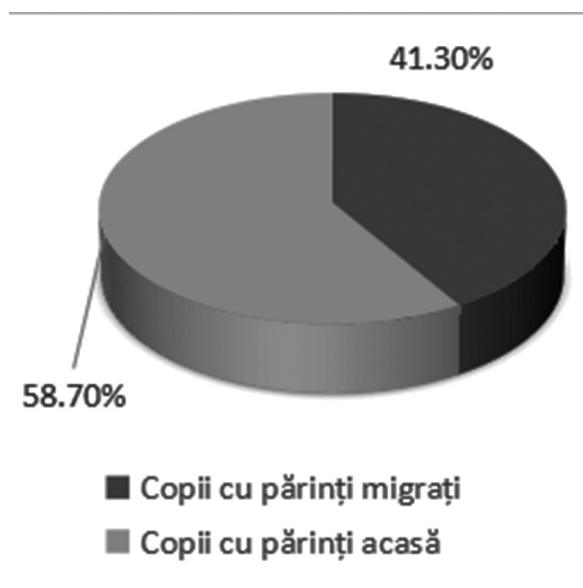


Diagrama 1. Statutul migrațional al adolescenților participanți în studiu

mari de studiu, copiii cu părinți acasă și copiii cu părinți migranți.

La evaluarea prezenței părinților în viața copiilor observăm că se atestă o incidență mare a copiilor care are cel puțin un părinte migrant, astfel practic fiecare al doilea copil inclus în studiu trăiește în familie monoparentală. **Determinarea factori socio – situaționali de context familial ce ar putea contribui la inițierea fumatului la adolescenți.** În urma analizei datelor referitor la inițierea fumatului de către adolescenți s-au obținut următoarele: Copiii cu părinți migrați au încercat să consume produse din tutun în proporție de 56,4%, pe când copiii cu părinți acasă tind să inițieze consumul de tutun în proporție mai mică — 38,4%.

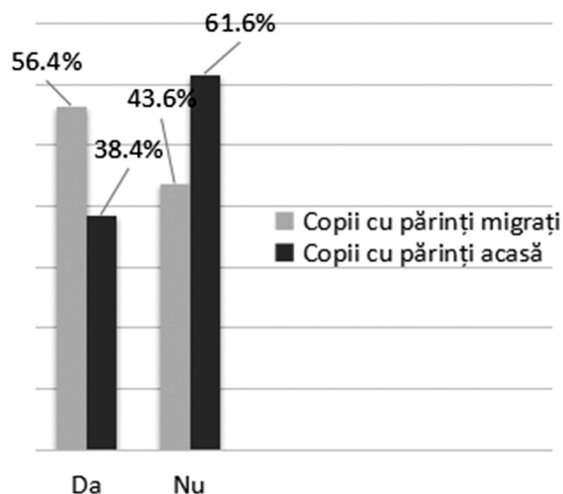


Diagrama 2. Inițierea consumului de tutun de către adolescenții din Republica Moldova

Este necesar de notat faptul că totuși copiii cu părinți acasă spun „Nu” fumului de țigară în proporție considerabilă (61,6%), comparativ cu adolescenții afectați de migrația parentală (43,6%).

Studierea factorilor ce țin de inițierea consumului de tutun la adolescenții afectați de migrație în dependență de persoana emigrată din familie a denotat următoarele: adolescenții care au mama plecată au încercat să fumeze în proporție de 58,4%, acei care au tatăl emigrat au inițiat consumul de tutun în proporție de 54,9, și adolescenții cu ambii părinți migrați au avut prima experiență de consum de tutun în mărime de 58,1%.

Rezultatele cercetării vârstei debutului consumului de tutun a evidențiat următoarele date: adolescenții care au părinții migrați tind să inițieze consumul de tutun la vârsta precoce 10-11 ani, cu atingerea apogeului la 14 ani. Adolescenții care au părinții acasă tind să încerce consumul de tutun la o vârstă mai tardivă 13-14 ani, la fel cu atingerea unui maxim la vârsta de 14 ani. În ambele situații adolescenții totuși încearcă să inițieze consumul de tutun la acea vârstă critică de 12-14 ani, atunci când practic se obține și dependența față de tutun (studiul GYTS, 2019)- tabelul 3.

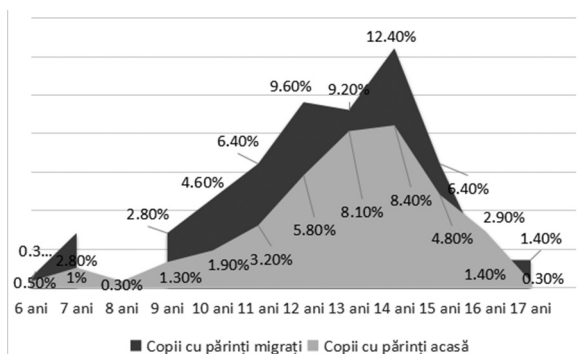


Diagrama 3. Vârsta adolescenților la prima experiență a consumului de tutun

Studierea determinantelor care au dus la inițierea consumului de tutun la adolescenți au oferit următoarele rezultate: curiozitatea rămâne factorul cel mai determinat în încercarea de a consuma tutun de către adolescenți la ambele loturi de studiu, în 34,9% și respectiv 26%. Un alt motiv major pentru care copiii cu părinți migrați au inițiat fumatul au fost problemele cu părinții (9,6%)- tabelul 2.

Au recunoscut că au un statut de fumător activ 18,1% din adolescenți, cu creștere față de ultimul studiu GYTS din 2019, care ne dă o cifră de 16,3%.

Dacă e să comparăm alegerile în dependență de tipul de tutun consumat observăm că țigara obișnuită rămâne a fi opțiunea principală a adolescenților din ambele grupuri în proporție de 31,7% vs 22,7%. Țigările electronice au fost alese de către fiecare al patrulea adolescent afectat de migrație, și fiecare al cincilea adolescent cu părinții acasă. Narghileaua, opțiunea din top 3 produse din tutun utilizate de către adolescenți a fost încercată de 18,6% vs 14,3%. Este de notat faptul că totuși grupul de copii adolescenți afectați de migrația părintească consumă produse din tutun în proporții mai mari.

Raportarea datelor din studiu la datele oferite de GYTS ne arată o creștere a consumului de țigară electronică de la 12,7% la 16,4%, o creștere a popularității țigărilor electronice printre adolescenți.

Adolescenții incluși în studiu sunt supuși fumatului pasiv în familie în proporție de peste 40%. Raportat la datele studiului GYTS (28,3%), observăm o creștere de peste 12% a consumului de tutun în familiile copiilor.

CONCLUZII

Impactul absenței unuia sau ambilor părinți, ca urmare a migrației de muncă, asupra nucleului afectiv, valoric și moral al copiilor rămași acasă se resimte prin amplificarea diverselor manifestări comportamentale deviante și riscuri.

Consumul de tutun are o incidență mai mare în rândul adolescenților din familii separate din cauza migrației părinților, iar aceasta poate fi considerată ca factor de risc. Absența mamei din viața adolescentului, sau a ambilor părinți crește riscul inițierii precoce a consumului

Tabelul 1. Consumul de tutun la adolescenți

		Adolescenți cu părinți migrați, %	Adolescenți cu părinți acasă, %
Ai încercat să fumezi?	Da	56,4	38,4
	Nu	43,6	61,6
Ce te-a determinat să încerci să fumezi?	Curiozitatea	34,9	26,1
	Fumează părinții	0,9	1
	Este la modă	1,8	1
	Fumează prietenii	5	3,9
	Problemele cu părinții	9,6	1,6
	Altele	5	4,2
Ce tipuri de tutun ai încercat?	Țigări obișnuite	31,7	22,7
	Țigări electronice	24	18
	Narghilea	18,6	14,3
Fumează cineva în familia ta?	Da	55,5	44,5
	Nu	49,5	50,5
Cine fumează în familia ta?	Ambii părinți	4,1	5,2
	Mama	1,8	1,9
	Tata	38,5	32,9
	Fratele, sora	5,5	6,5
	Mai mulți membri ai familiei	9,1	4,5

de tutun. Copiii din familii afectate de migrație tind să inițieze mai precoce consumul de tutun comparativ cu cei care trăiesc în familii biparentale.

Adolescența medie, datorită transformărilor psiho-sociale specifice vârstei, reprezintă perioada critică pentru inițierea consumului de tutun în diferite forme. Totuși, conform studiului, indiferent de măsurile luate în ultimii ani (politicile antifumat), adolescenții tind să consume mai mult produse din tutun și în special a crescut consumul de țigări electronice (dispozitive care încălzesc tutunul).

Copiii sunt supuși fumatului pasiv în familii în proporții destul de mari, cu o creștere a variabilei acesteia față de ultimul studiu efectuat în țară.

BIBLIOGRAFIE

1. Fellmeth. G., Kelly Rose-Clarke, Health impacts of parental migration on left-behind children and adolescents: a systematic review and meta-analysis www.thelancet.com Vol 392 December 15, 2018)

2. FIȘĂ DE ȚARĂ PRIVIND MIGRAȚIA ȘI COMPETENȚELE MOLDOVA, septembrie 2021
3. MIGRAȚIA FORȚEI DE MUNCĂ ȘI SECURITATEA SOCIALĂ: FOAIE DE PARCURS. MOLDOVA – UE, 2018
4. Toth G., Efectele migrației: copiii rămași acasă , 2007
5. <https://www.unicef.org/moldova/what-we-do/adolescent-health-and-development>
6. IMPACTUL MIGRAȚIEI PĂRINȚILOR ASUPRA COPIILOR RĂMAȘI ACASĂ, Salvați copiii, România, 2007
7. Ianachevici M., PROFILUL ȘI PROVOCĂRILE ACTUALE ALE LUCRĂTORILOR MIGRANȚI MOLDOVENI (constatări de bază), Chișinău, 2020
8. GLOBAL YOUTH TOBACCO SURVEY, FACT SHEET, REPUBLIC OF MOLDOVA, 2013
9. <https://prosanatate.md/consumul-de-tutun-in-adolescenta/> , Natalia Silistrari, 2019

EȘANU VALERIU, EȘANU VERONICA, PÎRȚU LUCIA, RODOMAN IULIA,
VUDU LORINA, PALIU INA

CORELAȚIA DINTRE HEMOGLOBINA GLICATĂ ȘI PROFILUL LIPIDIC SERIC ÎN DIABETUL ZAHARAT DE TIP 1

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Catedra Endocrinologie

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN GLYCATED HEMOGLOBIN AND SERUM LIPID PROFILE IN TYPE-1 DIABETES MELLITUS

Background. Pediatric patients with type 1 diabetes (T1D) have an increased prevalence of dyslipidemia, which contributes to their high risk of cardiovascular diseases (CVDs).

Aim. This study is an attempt to determine the correlation between hemoglobin A1c (HbA1c) and serum lipid profile in children with T1D.

Material and methods. A total of 45 children with T1D (aged 10-18 years; gender M (25) / F (20); duration of T1D ≥ 5 years; absence of hypertension, insulin therapy) were included in this study. The sera were analyzed for HbA1c, total cholesterol (TC), triglycerides (TGs), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C). Dyslipidemia was defined according to the Third Report of the National Cholesterol Education Program. Diabetes was defined as per American Diabetes Association criteria. The correlation of HbA1c with individual lipid indexes was analyzed. The statistical analysis was done by SPSS statistical package version 20.0.

Results. The mean age \pm standard deviation of participants was 15.71 ± 2.40 . There was a significant positive correlation between HbA1c, TC, TG, and LDL-C. The correlation between HbA1c and HDL-C was negative and was statistically nonsignificant. Patients with an HbA1c value greater than 7.0% had significantly higher values of cholesterol, LDL-C, and TG, compared with patients with an HbA1c value of up to 7.0%.

Conclusions. HbA1c can also be used as a predictor of dyslipidemia and thus early diagnosis of dyslipidemia can be used as a preventive measure for the development of CVD in children with T1D.

Keywords: type-1 diabetes mellitus, children, lipid profile.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ГЛИКИРОВАННЫМ ГЕМОГЛОБИНОМ И ЛИПИДНЫМ ПРОФИЛЕМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

Введение. У детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) отмечается повышенная распространенность случаев дислипидемии, что способствует повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Цель. Определить корреляцию между гемоглобином А1с (HbA1c) и липидным профилем сыворотки у детей с СД1.

Материалы и методы. В исследование включено 45 детей с СД1 (возраст 10–18 лет, пол М (25)/Ж (20), длительность СД1 ≥ 5 лет, отсутствие артериальной гипертензии, инсулинотерапия). Цельную кровь и сыворотку анализировали на содержание сахара в крови натощак, HbA1c, общего холестерина (CHOL), триглицеридов (TR), холестерина липопротеинов высокой плотности (HDL-C) и холестерина липопротеинов низкой плотности (LDL-C). Дислипидемия была определена в соответствии с рекомендациями Группы экспертов по ССЗ и снижению риска их развития у детей и подростков Национального института сердца, легких и крови. Диагноз СД1 был установлен в соответствии с критериями Американской диабетической ассоциации. Анализ корреляции FBS и HbA1c с соотношением липидов и индивидуальными липидными индексами выполнен с помощью статистического пакета SPSS версии 20.0.

Результаты. Средний возраст \pm стандартное отклонение участников составил $15,71 \pm 2,40$ лет. Отмечалась значительная положительная корреляция между HbA1c, CHOL, TR, LDL-C и отношением LDL-C / HDL-C.

Корреляция между HbA1c и HDL-C была отрицательной и статистически незначимой. Пациенты со значением HbA1c выше 7,0% имели значительно более высокие значения холестерина, холестерина LDL-C и отношения LDL-C / HDL-C по сравнению с пациентами со значением HbA1c до 7,0%.

Выводы: HbA1c также может быть использован в качестве предиктора дислипидемии и, таким образом, ранняя диагностика дислипидемии может быть использована в качестве меры профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей с СД1.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа, дети, липидный профиль.

INTRODUCERE

Boala cardiovasculară (BCV) rămâne a fi considerată principala cauză de morbiditate și mortalitate în rândul populației cu diabet zaharat de tip 1 (DZ1), iar controlul glicemic este considerat a fi puternic asociat cu riscul de instalare a BCV [4, 6, 8, 18]. Cu toate acestea, chiar și la subiecții cu DZ1, bine controlat (HbA1c medie <7%), decesul prin BCV este de aproximativ 3 ori mai mare în comparație cu cei non-diabetici. Prin urmare, în patologia cardiovasculară sunt implicați și alți factori de risc considerați non-glicemici, de exemplu modificările înregistrate la nivel de profil lipidic [12, 14, 15].

De asemenea, este demonstrat faptul că, atât modificările calitative, cât și cantitative ale lipoproteinelor, în special LDL-C, dețin un rol important în dezvoltarea complicațiilor cardiovasculare în rândul subiecților cu DZ1. De exemplu, într-un studiu de cohortă efectuat de către Rawshani A. et al. s-a constatat că o creștere de 1 mmol/L de LDL-C s-a asociat cu un risc de 35%-50% mai mare de deces de origine cardiovasculară (în aceeași manieră și alți parametri lipidici, cum ar fi HDL-C, trigliceridele, sunt asociați cu un risc înalt de instalare a complicațiilor, cu precădere de ordin cardiovascular). Deci, înțelegerea substratului tulburărilor metabolismului lipoproteinelor, pare a deține un rol esențial în abordarea BCV, la această categorie de pacienți, care înregistrează un risc peste cel pragal admisibil, dincolo de controlul glicemic [3, 19].

Cu toate acestea, date cu privire la diferențe ale profilul lipoproteinelor dintre subiecții cu DZ1 și non-DZ1 sunt limitate, iar cercetările prezintă rezultate contradictorii [2, 9, 10, 13]. În studiul transversal efectuat de către Amor Antonio J. et al., care a inclus 508 subiecți cu DZ1 (durata medie a bolii = 23 ani) și 347 non-diabetici, profilul lipidic a fost analizat convențional și prin spectroscopia de rezonanță magnetică nucleară. Grupul cu DZ1 a prezentat un profil lipidic convențional (toți parametrii, $p < 0,001$) și prin RMN mai bun, decât grupul de control. Astfel, indivizii cu DZ1 au prezentat concentrații mai mici de lipoproteine aterogene (particule VLDL și particule LDL-C) și concentrații mai mari de lipoproteine anti-aterogene (particule HDL) față de martori, chiar și după ajustarea pentru mai multe variabile de confuzie relevante cercetării date ($p < 0,001$), iar per gender, persoanele de sex feminin non-diabetice au avut un profil lipidic mai acceptabil, decât cei de sex masculin, iar cele cu DZ1 au înregistrat o concentrație simi-

lară de particule LDL-C în comparație cu cei de genul maculin (1231 [1125–1383] vs. 1257 [1128–1383] nmol/L, $p = 0,849$) și o concentrație similară de particule mici de LDL la subiecții de sex feminin, non-diabetici (672,8 [614,2–733,9] vs. 671,2 [593,5–761,4] nmol/L, $p = 0,790$). Per general, pacienții cu DZ1 au prezentat discrepanțe mai mari între particulele LDL-C (ca rezultat al RMN) și LDL-C convențional decât subiecții non-diabetici (prevalența LDL-C <100 mg/dL și particulelor LDL-C >1000 nmol/L, 38% vs. 21,2%; $p < 0,001$) [4].

În cercetarea EURODIAB IDDM Complications Study, efectuată de către Idzior-Walus B. et al. bazată pe date standardizate din chestionarea a 3159 de pacienți cu diabet de tip 1 (selectare aleatorie), inclusiv nivelele lipidelor plasmatică (determinate prin metode enzimatică) s-a demonstrat că CT, HDL-C (și subfracțiile) au fost mai mari la persoanele de genul feminin vs. masculin, în timp ce trigliceridele au înregistrat o asociere inversă per gender ($p < 0,001$). CT, LDL-C, HDL-C (subfracțiile) au notat o asociere semnificativă statistică cu vârsta și HbA1c la ambele sexe, iar prevalența LDL-C > 3,35 mmol/L a fost de 45%, per ambele genuri, trigliceridele > 1,7 mmol/L fiind de 12% în rândul persoanelor de gen masculin și 8% — gen feminin. HbA1c a prezentat o asociere puternică și directă cu LDL-C în eșantionul cu DZ1, similar cu alte două studii recente efectuate la copii și adulți tineri cu DZ1, în care, de asemenea, a fost înregistrată o asociere directă între controlul glicemic și parametrii lipidici [11].

Deci, dislipidemia rămâne a fi recunoscută a fi un factor de risc cardiovascular în DZ1, care, cu certitudine, necesită tratament mai strict individualizat, mai ales că, modificările profilului lipidic nu sunt doar cantitative, ci și calitative în comparație cu subiecții nediabetici. Plus la toate, în prezent, există informații limitate despre complicațiile cardiovasculare în rândul copiilor cu DZ1, care trec de la supravegherea pediatrică la cea pentru adulți, cu atât mai mult date despre prevalența și factorii asociați dislipidemiei (DLD) la aceasta categorie de pacienți [5, 9]. În Republica Moldova nu există cercetări privind DLD la copiii cu DZ1.

MATERIAL ȘI METODE

Scopul studiului: Evaluarea corelației dintre hemoglobina A1c (HbA1c) și profilul lipidic la copiii cu DZ1.

Metodologia de cercetare. Caracteristica generală a lotului de participanți. Proiectul de cercetare s-a des-

fășurat în cadrul Departamentului Pediatrie, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza IMSP IMȘiC, Clinica de Endocrinologie pediatrică, în cadrul căruia au fost admiși 45 copii, cu vârsta de la 10 până la 17 ani 11 luni și 29 de zile, din mediul urban și rural, fiind selectați dintre pacienții, care s-au adresat în mod electiv în perioada 2018 – 2022. S-au respectat următoarele criterii: vârsta de 10 – 17 ani 11 luni și 29 de zile (inclusiv); cu DZ1, confirmat conform PCN, cu diferită durată a bolii (prin anchetare) și grad de compensare a metabolismului glucidic (nivelul HbA1c); acordul părinților sau al tutorelui legitim și asentimentul copiilor (vârsta \geq 14 ani) de participare în studiu; cetățeni ai Republicii Moldova; abilitatea de a comunica bine cu cercetătorul; să înțeleagă și să respecte cerințele de studiu; înțelegerea și semnarea acordului informat și a asentimentului în scris.

Au fost **excluși din cercetare** subiecții cu următoarele caracteristici: DZ2, având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; DZ secundar având examen clinic sugestiv, confirmat prin examene de specialitate; alte patologii endocrine (feocromocitom, hipopituitarism, boala Addison), confirmate prin examene de specialitate; patologie cardiacă congenitală, confirmată prin examene de specialitate; dezacordul părinților sau reprezentanților legali ai copilului de a participa în cercetare; dezacordul copilului de a participa în cercetare.

Participanții selectați au fost supuși unei examinări complexe clinico — paraclinice, inclusiv teste de laborator cu evaluarea unor indici ai spectrului lipidic (colesterol total, trigliceride, LDL-C, HDL-C), ai spectrului glucidic (HbA1c), cu analiza statistică a rezultatelor obținute.

Aprecierea spectrului lipidic. Examinările biochimice s-au efectuat în cadrul Laboratorului clinic al IMSP IMȘiC. Drept material de lucru a servit sângele venos. De la fiecare subiect a fost recoltat un volum probă = 3 – 5 mililitri din vena cubitală, în eprubete cu gel separator, prin puncție venoasă, dimineața, într — o poziție de decubit dorsal, care a fost centrifugat timp de 3000 – 4000 la tur/pe minut. Serul nu s-a decantat, deoarece a fost colectat în eprubete cu gel separator și s-a păstrat la frigider la temperatura de +20C + 80C până la ora 12:00, a doua zi. Investigațiile au fost efectuate cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (automat, Japonia). Parametri lipidici au fost evaluați prin utilizarea metodei fermentativ — spectrofotometrică (colesterol – oxidaza/peroxidaza) cu ajutorul analizatorului biochimic tip închis Cobas C 311 (Japonia). Puncte de limită pentru niveluri anormale de lipide acceptabile, borderline, anormale au fost preluate din Third Report of the National Cholesterol Education Program (adaptare conform Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood In-

stitute). Dislipidemia a fost definită de prezența uneia sau mai multor concentrații peste/sub cele pragal admisibile de lipide serice [7]. DZ1 a fost definit conform American Diabetes Association criteria [2].

Toți subiecții selectați au fost informați de la bun început despre etapele cercetării și încadrați în studiu numai cu acordul personal, fiindu-le explicate în detaliu cerințele impuse și modul de desfășurare al investigațiilor necesare printr-o discuție ce a avut loc cu fiecare în parte. Toate procedurile au fost efectuate după semnarea consimțământului informat de către reprezentantul legal și cu asentimentul copiilor cu vârsta \geq 14 ani. Aceștia nu au fost remunerați și nu au suportat costuri financiare aferente participării.

Considerații etice. În studiu s-a ținut cont de normele internaționale ale eticii medicale, stabilite de Declarația de la Helsinki, în ceea ce privește păstrarea confidențialității datelor participanților. Protocolul de cercetare a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (procesul verbal nr. 42 din 17.06.2019). Datele rezultate au fost comunicate numai participantului respectiv, datele personale ale fiecărui subiect nu au fost folosite și nu vor fi utilizate în alte scopuri.

Analize statistice. Datele colectate din materialul primar au fost introduse în baza de date electronică, în timp ce prelucrarea statistică s-a realizat folosind SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20.

REZULTATE

În cercetare au fost incluși 45 participanți (pct), cu DZ1 (M (25)/F (20); vârsta medie \pm SD = 15.71 \pm 2.40); vârsta medie \pm SD a pacienților de sex masculin și feminin a fost de 15.71 \pm 2.40, respectiv, 15.43 \pm 3.21 ani; durata DZ1 (medie \pm SD) = 6.7 \pm 2.3 ani)).

Parametri antropometrici evaluați (medie \pm SD): greutate (kg) = 53.0 \pm 17.0, înălțime (cm) = 157.2 \pm 36.7, IMC (kg/m²) = 19.0 \pm 4.5, ASC (cm²) = 1.59 \pm 0.3. AV (bpm) = 82.5 \pm 5.7, TAs (mm Hg) = 115.7 \pm 12.3, TAD (mm Hg) = 75.2 \pm 8.7.

Analiza comparativă a parametrilor lipidici la copiii cu DZ1, în funcție de valoarea HbA1c (\leq 7.0 %, vs $>$ 7.0%) a relevat următoarele (medie \pm SD): TG = 1,9 \pm 0,3 mmol/l, față de 1,1 \pm 0,3 mmol/l ($p <$ 0,001); CT = 4,9 \pm 0,14 mmol/l, comparativ cu 3,06 \pm 0,09 mmol/l ($p >$ 0,05); HDL-C = 1,03 \pm 0,03 mmol/l vs 1,33 \pm 0,03 mmol/l ($p >$ 0,05); LDL-C = 3,3 \pm 0,15 mmol/l vs 2,05 \pm 0,16 mmol/l ($p <$ 0,001).

Valoare peste cea pragal admisibilă a CT a fost constatată la 49,1% dintre pct, a TG la 87,5 % și a LDL-C — 57,8% dintre pacienți, iar HDL-C ca valoare subpragală la 41,9% din subiecți cu DZ1. Din cei 45 de pacienți, 23 (51.11%) au avut un singur parametru anormal al profilului lipidic, 15 (33.3%) au avut doi parametri lipidici anormali și 7 (15,55%) au avut mai mult de doi parametri anormali ai profilului lipidic. Per gender, 13 din 20

de fete (65%) și 11 din 25 de băieți (44%) s-au dovedit a avea dislipidemie.

Deși, valoarea medie a HbA1c, CT, TG, LDL-C au fost ușor mai mari la participanții de gen feminin vs masculin, diferențele nu au fost semnificative statistic ($p > 0,05$). Analiza coeficientului de corelație dintre HbA1c și parametrii profilul lipidic la copiii cu DZ1 incluși în cerce-

tare a constatat corelații statistice autentice cu semnificație rezonabilă. Respectiv, HbA1c a prezentat afinitate înaltă statistic autentică cu valoare pozitivă cu CT ($r = 0,46$, $p < 0,05$), cu TG ($r = 0,42$, $p < 0,05$) și LDL-C ($r = 0,253$, $p < 0,05$). Corelația dintre HbA1c și HDL-C a fost negativă și s-a dovedit a fi ne semnificativă statistic ($r = -0,14$, $p = 0,625$).

Tabelul 1. Parametri lipidici la copiii incluși în cercetare

Variabile	HbA1c > 7.0% (n=27)	HbA1c ≤ 7.0% (n=18)	p
CT (mmol/l)	4,9 ± 0,14	3,06 ± 0,09	p > 0,05
TG (mmol/l)	1,9 ± 0,3	1,1 ± 0,3	p < 0,001
HDL-C (mmol/l)	1,03 ± 0,03	1,33 ± 0,03	p > 0,05
LDL-C (mmol/l)	3,3 ± 0,15	2,05 ± 0,16	p < 0,001

DISCUȚII

Atât profilul lipidic cât și DZ1 sunt recunoscuți a fi predictorii importanți ale BCV. Diagnosticul în termeni oportuni și tratamentul acestora pot fi considerate a fi un prim pas în reducerea riscului de BCV.

În studiul efectuat, a fost evaluată corelația dintre HbA1c și parametrii profilului lipidic în DZ1. Interesant este că 13 din 20 de fete (65%) și 11 din 25 de băieți (44%) s-au dovedit a avea dislipidemie conform Third Report of the National Cholesterol Education Program (adaptare conform Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute). De asemenea, s-a notat un coeficient de corelație mediu pozitiv, semnificativ statistic între HbA1c și CT, LDL-C și TG, totuși corelația dintre HbA1c și HDL-C a fost negativă. Aceste constatări sunt în concordanță și cu rezultatele altor cercetări [10, 13, 15].

De exemplu, în anul 2019, Abed E. et al. au evaluat 129 de subiecți cu DZ1 (vârsta cuprinsă între 15 și 25 de ani, vârsta medie ± SD la înscriere 17,92 ± 2,33 ani pentru pacienții cu dislipidemie (DLD) vs. 17,42 ± 2,28 ani fără DLD ($p = 0,2432$), vârsta la momentul diagnosticului de DZ1, fiind similară per ambele grupuri, respectiv vârsta medie ± SD a fost de 9,59 ± 4,65 ani pentru grupul cu DLD vs. 9,72 ± 4,70 ani pentru grupul non — DLD ($p = 0,9183$) și fără nici o diferență în ceea ce privește durata diabetului, 7 (4,11) ani pentru grupul cu DLD față de 7 (4,12) ani pentru grupul non — DLD ($p = 0,8941$)), printr-o analiză transversală, având ca obiectiv cercetarea prevalenței LDL-C ≥ 100 mg/dL, HDL-C < 40 mg/dL (gen masculin) sau < 50 mg/dL (gen feminin), CT ≥ 200 mg/dL și TG ≥ 150 mg/dL, conform American Diabetes Association (conform ADA, nivelurile optime de lipide pentru adulți și copii cu DZ1 sunt LDL-C < 100 mg/dL, HDL-C > 35 mg/dL și TG < 150 mg/dL) [3]. Dislipidemia a fost notată la 64% (n = 83) dintre participanți (subiecți de gen feminin, în grupul cu DLD a fost de

50%, vs. 33% în rândul celor fără DLD; $p = 0,06$). Subtipurile de modificări ale metabolismului lipidicelor au fost următoarele: LDL-C peste valoarea pragal admisibilă a fost cea mai frecventă, respectiv 34,88% (45/129), urmat de HDL-C scăzut = 27,90% (36/129), TG elevate = 27,13% (35/129), niveluri ridicate de CT = 20,93% (27/129) și combinația TG ridicat și HDL-C scăzut = 8,52% (11/129). Media HbA1c a fost < 10% pentru ambele grupuri, dar totuși, mai mare pentru grupul cu DLD (9,99% ± 2,00 vs. 9,29% ± 1,55; $p = 0,04$) [1].

În mod similar, Mona HM et al. în cercetarea efectuată pe 60 de copii cu DZ1 (34 — pct gen masculin și 26 — pct de feminin, vârsta medie — 12,5 ± 2,4 ani, durata medie a DZ1 — 4,3 ± 2,7 ani) și 39 sănătoși (caracteristici — similare lotului de bază) au raportat că cel mai frecvent tip de DLD la subiecții pediatrici cu DZ1 a fost combinația dintre LDL-C ridicat și HDL-C scăzut, fiind semnificativ mai frecventă în rândul celor din lotul de bază, comparativ cu lotul control (39/60, 65% vs. 11/39, 28,2%, $p < 0,001$) [16]. În contrast, alte studii prezintă hipertrigliceridemia ca fiind cel mai frecvent tip de DLD la copiii cu DZ1. Aceste deosebiri, sunt probabil legate de diferențele înregistrate la capitolul control glicemic, abordate și în alte cercetări, unde au fost înregistrate niveluri serice mai ridicate de TG la copiii cu DZ1, cu un control glicemic neadecvat, în comparație cu un control glicemic bun [17, 20].

Deci, hiperglicemia și DLD sunt anomalii metabolice înregistrate frecvent în rândul subiecților pediatrici cu DZ1, iar per ansamblu, ambele cresc riscul de boală cardiovasculară. Screening-ul pentru DLD necesită a fi efectuat imediat după stabilirea diagnosticului de DZ1, la toți copiii cu vârsta > 10 ani (recomandare emisă de către International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) [21].

Iar, având în vedere faptul că, Asociația Americană a Inimii clasifică copiii cu diabet de tip 1 în cel mai înalt nivel de risc cardiovascular, se recomandă implementarea modificării atât a stilului de viață, cât și a tratamentului

farmacologic celor cu niveluri crescute de LDL-C [2].

CONCLUZII

În lucrarea actuală s-a abordat profilul lipidic la copii cu DZ, fiind înregistrată o prevalență mai mare a dislipidemieii în rândul subiecților cu HbA1c >7,0% (înregistrând în același timp, un coeficient de corelație, pozitiv, cu semnificație statistică cu CT, LDL-C și TG). Deci, putem concluzia, dislipidemia reprezintă unul din factorii cheie de risc în diabet, care necesită evaluare, prin implimentarea screeningului în rândul subiecților cu risc înalt, având ca obiectiv prevenirea instalării complicațiilor ireversibile (cardiovasculare !), iar la necesitate de intervenit, inclusiv medicamentos, până la etapa de adult.

BIBLIOGRAFIE

1. Abed E, LaBarbera B, Dvorak J, Zhang Y, Beck J, Talsania M. Prevalence of dyslipidemia and factors affecting dyslipidemia in young adults with type 1 diabetes: evaluation of statin prescribing. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2019;32(4): 327-334. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0383>.
2. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in children and adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2194-7.
3. American Diabetes Association: Executive summary: Standards of medical care in diabetes--2012. *Diabetes Care*. 2012, 35 (1): S4-S10.
4. Amor, A. J., Castelblanco, E., Hernández, M., Gimenez, M., Granado-Casas, M., Blanco, J. et al. Advanced lipoprotein profile disturbances in type 1 diabetes mellitus: a focus on LDL particles. *Cardiovascular diabetology*, 19(1), 2020, 1-16.
5. Bebu I, Brafett BH, Orchard TJ, Lorenzi GM, Lachin JM, and the DCCT/EDIC Research Group. Mediation of the effect of glycemia on the risk of CVD outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2019. <https://doi.org/10.2337/dc18-1613>.
6. Carbonell M, Castelblanco E, Valldeperas X, Betriu À, Traveset A, GranadoCasas M, Hernández M, Vázquez F, Martín M, Rubinat E, Lecube A, FranchNadal J, Fernández E, Puig-Domingo M, Avogaro A, Alonso N, Mauricio D. Diabetic retinopathy is associated with the presence and burden of sub-clinical carotid atherosclerosis in type 1 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0706-z>.
7. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41 (Suppl 1):S86-104.
8. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, Magge SN, Marx N, McGuire DK, Orchard TJ, Zinman B, Eckel RH. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a Scientific Statement From the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2843-63. <https://doi.org/10.2337/dc14-1720>.
9. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Lipid and lipoprotein levels in patients with IDDM diabetes control and complication. Trial experience. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1992;15(7):886-94. <https://doi.org/10.2337/diacare.15.7.886>.
10. Hughes TA, Calderon RM, Diaz S, Mendez AJ, Goldberg RB. Lipoprotein composition in patients with type 1 diabetes mellitus: impact of lipases and adipokines. *J Diabetes Complications*. 2016;30(4):657-68. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.01.018>.
11. Idzior-Walus B, Mattock MB, Solnica B, Stevens L, Fuller JH. Factors associated with plasma lipids and lipoproteins in Type 1 diabetes mellitus: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabet Med*. 2001;18(10):786-96. <https://doi.org/10.1046/j.0742-3071.2001.00571.x>
12. Lind M, Svensson A-M, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(21):1972-82. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>.
13. Maahs DM, Daniels SR, de Ferranti SD, Dichek HL, Flynn J, et al. Cardiovascular disease risk factors in youth with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014;130:1532-58.
14. Maahs DM, Hokanson JE, Wang H, Kinney GL, Snell-Bergeon JK, East A, Bergman BC, Schauer IE, Rewers M, Eckel RH. Lipoprotein subfraction cholesterol distribution is proatherogenic in women with type 1 diabetes and insulin resistance. *Diabetes*. 2010;59(7):1771-9. <https://doi.org/10.2337/db09-1626>.
15. Miller RG, Mahajan HD, Costacou T, Sekikawa A, Anderson SJ, et al. A contemporary estimate of total mortality and cardiovascular disease risk in young adults with type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2016;39:2296-303.
16. Mona HM, Sahar SA, Hend SM, Nanees A-WA. Dyslipidemia in type 1 diabetes mellitus: relation to diabetes duration, glycemic control, body habitus, dietary intake and other epidemiological risk factors. *Egyptian Pediatric Association Gazette* 2015;63:63-8.
17. Pihokera, C., Forsanderb, G., Fantahunc, B., Virmanid, A., Luoe, X., Hallmanb, M., ... & Maahsg, D. M. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium.
18. Rawshani A, Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Mc-

- Guire DK, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, Rosengren A, Gudbjörnsdottir S. Relative prognostic importance and optimal levels of risk factors for mortality and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;13
19. Rawshani A, Sattar N, Franzén S, Rawshani A, Hattersley AT, Svensson A-M, Eliasson B, Gudbjörnsdottir S. Excess mortality and cardiovascular disease in young adults with type 1 diabetes in relation to age at onset: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2018;392(10146):477–86. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31506-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31506-X).
20. Snell-Bergeon JK, Nadeau K. Cardiovascular disease risk in young people with type 1 diabetes. *J Cardiovasc Transl Res* 2012;5:446–62.
21. Vaisar T, Kanter JE, Wimberger J, Irwin AD, Gauthier J, Wolfson E, Bahnman V, Wu I-H, Shah H, Keenan HA, Greenbaum CJ, King GL, Heinecke JW, Bornfeldt KE. High concentration of medium-sized HDL particles and enrichment in HDL paraoxonase 1 associate with protection from vascular complications in people with long-standing.

RUSANOVSCHI GR., ROMASCO IU.

MANAGEMENTUL EPIFIZIOLIZEI JUVENILE

IMSP SCMC "V.Ignatenco"

REZUMAT

Etiologia epifiziolizei juvenile este încă departe de a fi dezvăluită pe deplin. Factorii sunt bine stabiliți: tulburări hormonale, predispoziție genetică, precum și exerciții dure și microtraume. Simptomul endocrino-ortopedic al bolii este ruperea corelației dintre hormonii sexuali și hormonii de creștere. Potrivit unor autori, obezitatea, anteversia de femur proximal și imaturitatea oaselor, sunt cauzele epifiziolizei juvenile.

În funcție de datele clinice, se determină 3 forme de epifizioliză juvenilă: acută, cronică și acută a evoluției cronice de fond. Studiul radiologic trebuie efectuat în două proiecții: anteroposterior și lateral după Lowenstein – pentru a efectua studiul radiometric al liniei Klein.

Consultul obligatoriu la medic ortoped – pediatru dacă apar tulburări de mers la copii, dureri la nivelul membrului. Beneficiul tratamentului este direct proporțional cu momentul în care boala a fost diagnosticată.

SUMMARY

Juvenile epiphysiolysis etiology is still far from being fully disclosed. The factors are well established: hormonal disorders, genetic predisposition, as well as hard exercises and micro traumas. Endocrine-orthopedic symptom of the disease is the breaking the correlation between sex hormones and growth hormones. According to some authors the obesity, anteversion on proximal femoral and bones immaturity are the causes of juvenile epiphysiolysis. The clinic is pretty typical and severe form of the diseases. The diagnosis is based on anamnesis, clinical examination, orthopedic, X-ray, CT and MRI. Depending on the clinical data, 3 forms of juvenile epiphysiolysis are determined: acute, chronic and acute form of the background chronic evolution. R-study must be carried out in two projections: anteroposterior and lateral after Lowenstein — to perform radiometric survey of Klein line. Mandatory consultation at orthoped- pediatric doctor if there are disorders in children walking, pain in the limbs. Benefit of the treatment is directly proportional to the time when the disease was diagnosed. Support of the affected limb is excluded up to 6 months from diagnosis.

Noutate — aceasta este o boală relativ rară, predominant apare la vârsta adultă a tinerilor. Se prezintă ca o separare latentă sau acută, alunecare compensată, sau chiar completă a epifizei proximale a femurului. Boala apare cu frecvență de 4-5 cazuri la 100 000 de locuitori, iar pacienții cu epifizioliză juvenilă (EJ) ocupă 0,5-5% din numărul de copii cu patologie ortopedică. Raportul dintre băieți și fete este 3:2. La fete, boala începe cel mai adesea cu vârste cuprinse între 11-12 ani, băieți între 13-14 ani, care coincide cu debutul pubertății. Cu toate acestea epifizioliza juvenilă poate apărea chiar și la fetele de 5 ani și băieți de 7 ani. În ceea ce privește leziunea dreptului sau stângul parerile sunt divergente. Implicarea bilaterală este descrisă în 20% dintre pacienți. Al doilea șold este afectat într-o medie de 10-12 de luni, după apariția primelor semne ale bolii.

Scop: Sporirea timpului diagnosticării Epifiziolizei Juvenile. Aprecierea conduitei de diagnosticare. Stabilizarea etapelor de tratament. Reabilitarea copiilor cu epifizioliză juvenilă

Material și metode pe parcursul ultimilor 5 ani la noi în secție s-au tratat 11 copii cu Epifizioliză Juvenilă, toți copii au fost internați cu o întârziere în diagnosticare a

acestei maladii, am obținut rezultate satisfăcătoare la 8 copii, 3 copii s-au ales cu redoare articulară care a nesusitat tratamet de recuperare mai îndelungat.

Metodele de tratament chirurgical în epifizioliză juvenilă sunt diverse, ele depind de gradul de deplasare a epifizei și durata bolii. Majoritatea se recomandă un tratament chirurgical în conformitate cu etapele bolii. Este indicată tracția scheletară apoi fixarea cu broșe pentru obținerea epifiziodezei.

Astfel, interferența intraarticulară în calitate de reducere deschisă sau subcapital osteotomie, nu este recomandată din cauza riscului ridicat de necroză avasculară a capului și rigiditate în comun.

REZULTATE

Numeroase observații au arătat că tendința epifizei capului femural de alunecare este atât de mare încât nici fixare pe termen lung și a descărcării membrului nu poate împiedica progresia acesteia. Din aceasta reesă că prevenirea sau oprirea procesului ar trebui să fie o prioritate în tratamentul copiilor cu aceasta boală.

DISCUȚII

Epifizioliza juvenilă a fost descrisă pentru prima dată de celebrul francez chirurg A. Pare în 1572 [2]. Cu toate acestea, până în prezent marea majoritate a copiilor cu epifizioliză juvenilă târziu se adresează pentru tratament, când deja deformarea este pronunțată. Datorită rarității relative a bolii, mulți medici nu sunt conștienți în existența acestei maladii, în special cu privire la riscul de leziuni bilaterale. Pacienții se prezentau la spitalizare tardivă, trec luni sau chiar ani după debutul bolii.

Etiologia epifiziolizei juvenile încă e departe de a fi dezvoltată complet. Factorii mai bine stabiliți sunt tulburările hormonale [3,4] și o predispoziție genetică [3] plus efort fizic și microtraumatizare. Baza acestei maladii endocrine-ortopedice este o încălcare a corelației dintre hormonii sexuali și hormoni de creștere — două grupuri de hormoni care joacă un rol important în viața nivelului cartilajelor de conjugare. Există o pubertate întârziată. Conform unor autori, obezitate, împreună cu o antetorsie a femurul proximal și os imatur — principalul motiv al epifiziolizei juvenile [4]. Studii R. Loder [3], care a analizat istoria bolii la 433 de pacienți cu leziuni mai mult de 600 de articulatii, a raportat că epifizioliza juvenilă poate să se dezvolte la adolescenți și după radioterapie la pacienții cu insuficiență renală cronică. În prognoza ultimului grup EJCF se manifestă mai greu, deoarece forma bilaterală are loc la 90% dintre pacienți, aproape jumătate din cazuri — cu deplasarea epifizei de mai mult de 50 de grade.

Patogeneza bolii — o deplasare lentă a epifizei proximale a femurului în jos și dorsal, însoțite de manifestări clinice și radiologice. Cu cât e mai mare deplasarea a epifizei, cu atât e mai clară disfuncția articulației șoldului. Analizând natura încălcării relațiilor dintre componentele articulației șoldului, ar trebui de acordat atenție: De exemplu, în epifiziolize traumatice ale capului femural este o deplasare din șold în sus și în jurul axei lungi a osului femural (rotație exterior), dar la epifizioliză juvenilă de fapt, capul femural rămâne în acetabulului și colul femural și femurul în general pierd contactul cu capul și, prin urmare, femurul lipsit de sprijin, stabilitatea acetabulară se deplasează în sus. Acest șold se rotește în jurul axei sale longitudinale “flips” spre exterior și poziționează membrul în poziția de rotație externă [1]. O înțelegere clară a poziției spațiale a componentelor de șold permite a urgenta asistența medicală utilă și eficientă, în caz de evoluție cronică a procesului — justifică un plan de intervenție chirurgicală.

Clinica are formă destul de tipică și severă a bolii, nu provoacă probleme, dar nu în etapele inițiale ale procesului. Diagnosticul se bazează pe o analiză aprofundată a plângerilor pacienților, de colectare a datelor anamnestice, examen clinic și ortopedic, date cu raze X, CT și RMN.

În dependență de datele clinice a procesului se determină 3 forme de epifizioliză juvenilă:

- I forma acută (în anamneză are loc o traumă)
- II forma cronică (clinica se dezvoltă lent)
- III forma acută pe fon de evoluție cronică

Boala începe treptat. Motivul pentru care doresc asistență medicală sunt dureri recurente după exercitarea în zona abdomenului sau a genunchiului. Apoi se alătură oboseala, limitarea mișcării în articulația șoldului și contractura, șchiopătare, rotație externă, sim. Tomas, Drahman pozitiv. Examenul clinic poate fi observat gipogenitalizme, obezitate, vergeturi pe piele, hipertensiune arterială; la nivel local — atrofie musculară. NB cine a văzut odată copil cu epifizioliză juvenilă nu-l uită niciodată.

RG Imagine cu raze X epifizioliză juvenilă este esențială pentru stabilirea unui diagnostic corect. Rg – studiu trebuie să se realizeze în două proiecții: anteroposterioare și laterale după Lowenstein.

Atunci când interpretează imaginile ar trebui de evidențiat schimbări structurale în zona de creștere a capului femural și semnele deplasarea epifizei. În special, în stadiile incipiente ale bolii. Epifiza — cartilajul se mărește și pierde claritatea liniilor sale, granițele sale sunt neclare. În apropiere a zonei de creștere, osul pierde modelul său trabecular, formând o zonă de osteoporoză, osteoscleroza, Prin urmare, primit aspect marmorat numit “pielea de leopard.” Structura osoasă a capului femural rămâne neschimbată, deși pot exista zone de osteoporoză. Această caracteristică este importantă, în diferențierea cu boala Perthes.

Pe radiografia efectuată la poziția Lowenstein, în stadiile incipiente ale bolii poate fi văzută cel mai clar deplasarea posterioară a epifizei. Imaginea în această proiecție dezvăluie chiar mici (2-3 mm), semne de alunecare, cu încălcarea lină conturului față de colul femoral, la granița epifizei-cartilaj. Proiecția Lowenstein ne dă posibilitatea de a efectua studiu radiometric.

Aprecierea — Linia Klein care în Normă taie din capul femoral 1/3 și apreciază deplasare capul femoral.

Casificare după gradul de deplasare capul femural

Grad		AMERICANĂ	DUPA %
I - UȘOR	deplasare cu o treime de diametru colului 1/3	1/3	<30%
II MODERAT	1/2 din diametru	2/3	30-60%
III SEVER	> 1/2 de diametru	>2/3	>60%

După stabilirea diagnozei s-a efectuat tratament chirurgical, care începe cu tracție scheletară, apoi fixarea cu broșe transcervical, cu stabilizarea articulației în aparat gipsat pelviopodal.

CONCLUZII

1. Consultația medic ortoped-pediatru la copii obezi care prezintă dereglări de mers, dureri în membrele inferioare.
2. Tratamentul necesar de început cât mai rapid, după aprecierii diagnozei EJ.
3. Nu există tratament conservativ pentru EJ
4. Pentru obținerea rezultatului bun în tratamentul EJ este indicată excluderea sprijinului pe membrul afectat pe o perioadă mai îndelungată.

REFERINȚE

1. А.М. Соколовский, О.А. Соколовский, Р.К. Гольдман Юношеский эпифизеализ головки бедренной кости Белорусский НИИ травматологии и хирургии.
2. Капитанаки А.Л. // Патология тазобедренного сустава. — Л., 1983.— С.16—20.
3. Loder R.T., Wittenberg B., De Silva G. // J. Pediatr. Orthop. — 1995. — V. 15. — P. 349—356.
4. Pritchett J.W., Perdue K.D. // J. Pediatr. Orthop. — 1988. — V. 8. — P. 385—388.

HADJIU SVETLANA, CALCÎI CORNELIA, FEGHIU LUDMILA, CUZNEȚ LUDMILA,
LUPUȘOR NADEJDA, ROTARU ADRIAN, GRÎU CORINA, SPRINCEAN MARIANA, REVENCO NINEL

SINDROMUL WEST LA COPII: TRATAMENTUL CU PREDNISOLONE ORAL

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

³Centrul National de Epileptologie, Chisinau, Republica Moldova

SUMMARY

WEST SYNDROME IN CHILDREN: TREATMENT WITH ORAL PREDNISOLONE

Introduction: Data on the treatment of West syndrome (SW) are controversial. Purpose: clinical-electroencephalographic analysis of children with SW subjected to Prednisolone therapy, to assess its effectiveness.

Material and methods. In aa. 2019-2022, at the Pediatric Neurology Clinic of the USMF Pediatrics Department “Nicolae Testemițanu” 16 children with SW were evaluated. All patients received treatment with Prednisolone at doses of 5 to 8 mg / kg in 24 hours for 7 to 14 days, further decreasing the dose of the drug. The effect of the treatment was appreciated by ameliorating the epileptic seizures and the EEG pathways. Statistical processing with the Quanto program.

Results. Of the 16 children with SW, 5 (31.25%) had consequences of perinatal hypoxic-ischemic lesions, 3 (18.75%) — consequences of CNS infections, 3 (18.75%) — brain development abnormalities, 2 (12.5%) — innate errors of metabolism, in 3 (18.75%) cases the cause was unknown (molecular-genetic examinations followed). EEG recordings were performed at the beginning of treatment, then at 7 and 14 days of Prednisolone administration. EEG at onset: hypsarhythmia typical variant — 9 (56.3%) and modified — 7 (43.7%). At 7 days of therapy: clinical-electrographic improvement in 15 (94%) children, in one — non-essential improvement (the presence of major CNS abnormalities). At 14 days: clinical appearance and EEG with a positive result in all cases. Complications: 2 (12.5%) children — psychomotor agitation and abdominal pain.

Conclusions. Corticosteroid therapy is effective in the treatment of epileptic spasms and SW. Recognition of the disease at an early stage allows an early positive diagnosis and an appropriate therapeutic attitude.

Keywords: West syndrome (WS), encephalopathy, electroencephalography (EEG), child, Prednisolone

РЕЗЮМЕ

СИНДРОМ ВЕСТА У ДЕТЕЙ: ЛЕЧЕНИЕ ПРЕДНИЗОЛОНОМ

Введение. Данные о лечении синдрома Веста (СВ) противоречивы. Цель: клинико-электроэнцефалографическое исследование детей с СВ, получавших терапию преднизолоном, для оценки ее эффективности.

Материал и методы. В аа. 2019-2022 гг., в Клинике детской неврологии отделения педиатрии USMF им. Николае Тестемитану, было обследовано 16 детей с СВ. Всем больным назначали преднизолон в дозах 5-8 мг/кг в сутки в течение 7-14 дней, затем со снижением дозы препарата. Эффект лечения оценивали по уменьшению эпилептических припадков и ЭЭГ. Статистическая обработка в программе Quanto.

Полученные результаты. Из 16 детей с СВ у 5 (31,25%) были последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений, у 3 (18,75%) – последствия инфекций ЦНС, у 3 (18,75%) – аномалии развития головного мозга, у 2 (12,5%) – врожденные нарушения обмена веществ, в 3 (18,75%) случаях причина неизвестна (после молекулярно-генетического исследования). Регистрацию ЭЭГ проводили в начале лечения, затем на 7-й и 14-й день введения преднизолона. ЭЭГ в дебюте: типичный вариант гипсаритмии – 9 (56,3%) и модифицированный – 7 (43,7%). На 7-й день терапии: клинико-электрографическое улучшение

у 15 (94%) детей, у одного — несущественное улучшение (представлены крупные аномалии ЦНС). Через 14 дней: клиническая картина и ЭЭГ с положительным результатом во всех случаях. Осложнения: у 2 (12,5%) детей – психомоторное возбуждение и боль в животе.

Выводы. Кортикостероидная терапия эффективна при лечении эпилептических спазмов и СВ. Распознавание болезни на ранних стадиях позволяет поставить ранний положительный диагноз и подобрать соответствующий терапевтический подход.

Ключевые слова: синдром Веста (СВ), энцефалопатия, электроэнцефалография (ЭЭГ), ребенок, преднизолон.

INTRODUCERE

Spasmele infantile numite și sindromul West (SW) reprezintă o afecțiune gravă a sugarului și copilului de vârstă mică, o encefalopatie epileptică legată de vârstă, care poate afecta dezvoltarea copilului. Sindromul West (WS) se caracterizează prin diverse tipuri de spasme epileptice (în flexie, extensie sau mixte), cu obligativitate hirsaritmie înregistrată pe traseul electroencefalografic și întârziere/regresie a neurodezvoltării (apare până la 95% din cazurile de boală) [1]. Datele din literatura de specialitate privitor la tratamentul SW sunt contraversate, mai multe studii pledează pentru tratamentul hormonal. Cu regret, însă deseori tratamentul acestei boli rămâne să fie o provocare pentru specialiștii din domeniul medicinei. În ultimii ani, mai multe lucrări argumentează eficacitatea tratamentului hormonal cu hormonul adrenocorticotrofic (ACTH) sau Prednisolone oral. În studiul efectuat de noi am încercat să argumentăm eficiența terapiei cu Prednisolone oral, ca metodă benefică în remiterea acceselor și accesibilă pentru familie din punct de vedere material.

Scopul studiului a constat în analiza clinico-electroencefalografică a copiilor cu SW supuși terapiei cu Prednisolone oral, pentru aprecierea eficienței acestuia.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a fost realizat în aa. 2019-2022 (studiul derulează în continuare) la Clinica Neurologie Pediatrică a Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu” și a inclus două centre medicale, inclusiv IMSP Institutul Mamei și Copilului și IMSP SCM nr. 1 (secțiile neurologie). Lotul de studiu a inclus 16 copii care au fost confirmați de novo cu SW. Au fost utilizate ghidurile in-

ternaționale și datele mai multor lucrări științifice care vizează tratamentul SW. Au fost evaluate două componente principale ale acestui sindrom: (1) remisia clinică a spasmelor epileptic și (2) gradul de ameliorare a electroencefalogramei (EEG) pe fondal de corticoterapie cu Prednisolone oral. Toți pacienții au fost repartizați în 2 grupe în funcție de dozele preparatului administrat: lotul 1 – copii care au primit Prednisolone oral în doze 5 – 6 mg/kg/24h și lotul 2 – cei care au primit doze de 7 – 8 mg/kg/24h timp de 7 – 14 zile. În continuare dozele preparatului au fost reduse treptat, la fiecare 3 zile, până la 1 mg/kg/24h. Pe această doză de preparat tratamentul continua 1 lună, apoi 0,5 mg/kg/24h – 1-2 luni. Efectul tratamentului a fost apreciat prin ameliorarea crizelor epileptice și a traseelor EEG. La fel, a fost efectuat și examenul imagistic prin RMN cerebral pentru elucidarea etiologiei SW. Prelucrarea statistică a fost efectuată cu programul Quanto. Sunt prezentate datele preventive ale studiului.

REZULTATE

Din cei 16 copii cu SW, 5 (31,25%) au prezentat consecințe ale leziunilor hipoxic-ischemice perinatale, 3 (18,75%) – consecințe ale infecțiilor SNC, 3 (18,75%) – anomalii de dezvoltare ale creierului, 2 (12,5%) – erori înnăscute de metabolism, în 3 (18,75%) cazuri cauza a rămas necunoscută (urmează examinări molecular-genetice), (tabelul 1). Respondenții au fost definiți în funcție de vârsta de debut a crizelor (figura 1), perioada de încetare a spasmelor după inițierea tratamentului: (1) timp de 1 săptămână, (2) în decurs de 2 săptămâni; perioada de ameliorare a traseului EEG, efectele adverse ale terapiei, recurența crizelor timp de 3 luni după tratament (tabelul 2). Sugarilor diagnosticați cu SW de

Tabelul 1. Cauzele sindromului WEST

Cauze ale SW	abs, %
leziuni hipoxic-ischemice perinatale	5 (31,3% [CÎ 95% 19.71-42.89])
consecințe ale infecțiilor SNC	3 (18,8% [CÎ 95% 9.04-28.56])
anomalii de dezvoltare ale creierului	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])
erori înnăscute de metabolism	2 (12,5% [CÎ 95% 4.23-20.77])
Cauze necunoscute	3 (18,75% [CÎ 95% 9.04-28.56])

novo li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolone oral (I lot (n=8 copii) – 5-6 mg/kg/24h și lotul 2 (n=8 copii) – 7-8 mg/kg/24h, conform protocolului de studiu al spasmelor epileptice. Pacienții au fost evaluați pentru remisiunea spasmelor epileptice până în ziua a 14-a, remisia electroclinică (încetarea spasmelor + rezoluția hipsaritmiei pe o înregistrare electroencefalografică de 30 de minute) până în ziua 14 și libertatea continuă de spasme epileptice timp de 90 de zile. Crizele au debutat predominant până la vârsta de 1 an, în special între 3 și 6 luni, urmată de erioada 6 – 9 luni, după vârsta de 1 an crizele s-au înregistrat doar la 2 copii (figura 1).

Tipul spasmelor epileptice a fost variat, uneori subtil, doar determinat de spasmul globilor oculari și a extremității cefalice, Varietatea tipului spasmelor epileptice este prezentat mai jos (figura 2). În unele cazuri diagnosticul a fost întârziat (37,5%), deoarece spasmele epileptic au fost confundate cu alte evenimente, precum colicile abdominale sau refluxul gastroesofagian. Majoritatea pacienților (93,8%) nu aveau înregistrări video ale spasmelor, care ar putea ajuta la evaluarea clinică. Consultarea neurologului pediatru nu era efectuată la acești copii.

În ceea ce privește rata rezultatului pozitiv la tratamentul initial în studiu s-a constatat că terapia cu doze de Prednisolone oral 7-8 mg/kg/24h a arătat un răspuns semnificativ mai bun în prima săptămână de corticoterapie decât cel cu doze mai mici (5-6 mg/kg/24h), (87,5% vs. 37,5%, $p = 0,017$), la fel s-a apreciat un rezultat marcat de dispariția crizelor în decurs de 2 săptămâni în ambele loturi, însă acesta a fost mai rapid în același lot de pacienți (87,5% vs. 75%, $p = 0,028$). Un singur copil, care prezenta tablou imagistic de porencefalie difuză (din cei cu doza de Prednisolone 7-8

mg/kg/24h) a arătat un răspuns mai slab la terapia cu Prednisolone și 2 copii din cei cu doza de Prednisolone 7-8 mg/kg/24h, dar cu ameliorare semnificativă clinico-electroencefalografică la toți acești copii (tabelul 2). Înregistrările electroencefalografice (EEG) au fost efectuate la începutul tratamentului, apoi la a 7 și 14 zile de administrare a Prednisolonului. Caracteristicile EEG la debut: hipsaritmie varianta tipică – 9 (56,3%) și modificată – 7 (43,7%). La 7 zile de terapie: ameliorare clinico-electrografică la 15 (94%) copii, la unul – îmbunătățire neesențială (prezenta anomalii majore ale SNC – porencefalie difuză). La 14 zile: aspectul clinic și EEG cu rezultat pozitiv în toate cazurile. Complicații: 2 (12,5%) copii – agitație psihomotorie și dureri de burtă (tabelul 2).

Astfel, rezultatele studiului efectuat de noi a demonstrat că administrarea tratamentului cu Prednisolone oral în doze de 7-8 mg/kg/24h la copiii diagnosticați cu SW de novo se caracterizează cu efecte clinico-electroencefalografice mai bune pe o perioadă scurtă de timp după tratament (14 zile) și pe un termen de 90 zile după tratament în comparație cu pacienții la care s-au administrat doze mai mici de preparat (5-6 mg/kg/24h). Însă și în cazul administrării unor doze mai mici de Prednisolone oral (5-6 mg/kg/24h) s-a urmărit un efect semnificativ de îmbunătățire a crizelor și traseului EEG. Considerăm că sunt necesare studii suplimentare pe un lot mai mare de pacienți cu SW și pe o perioadă mai lungă de urmărire pentru a analiza toate compartimentele implicate în astfel de tratament. Deși, și alte studii au raportat o rată superioară de remisiune clinică și electroencefalografică la pacienții care primesc Prednisolonul la doze de 40-60 mg/zi decât decât cu alte preparate, de exemplu cu hormon adrenocorticotrop.

Figura 1. Perioada de debut a crizelor epileptice în cadrul SW (abs., %).

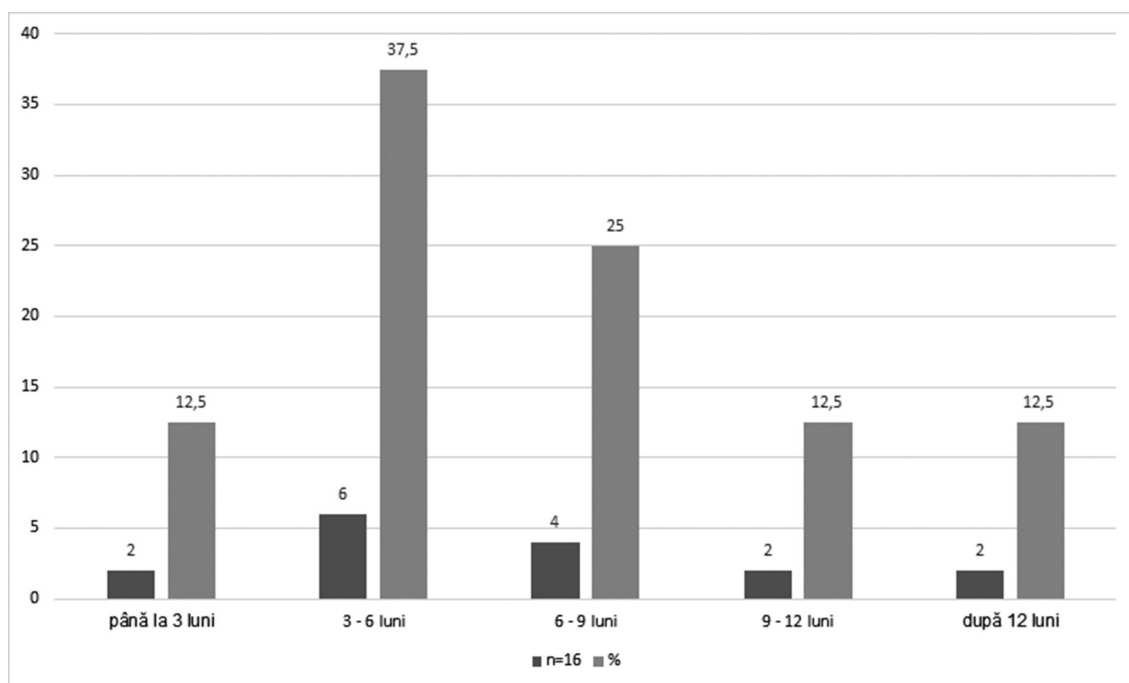
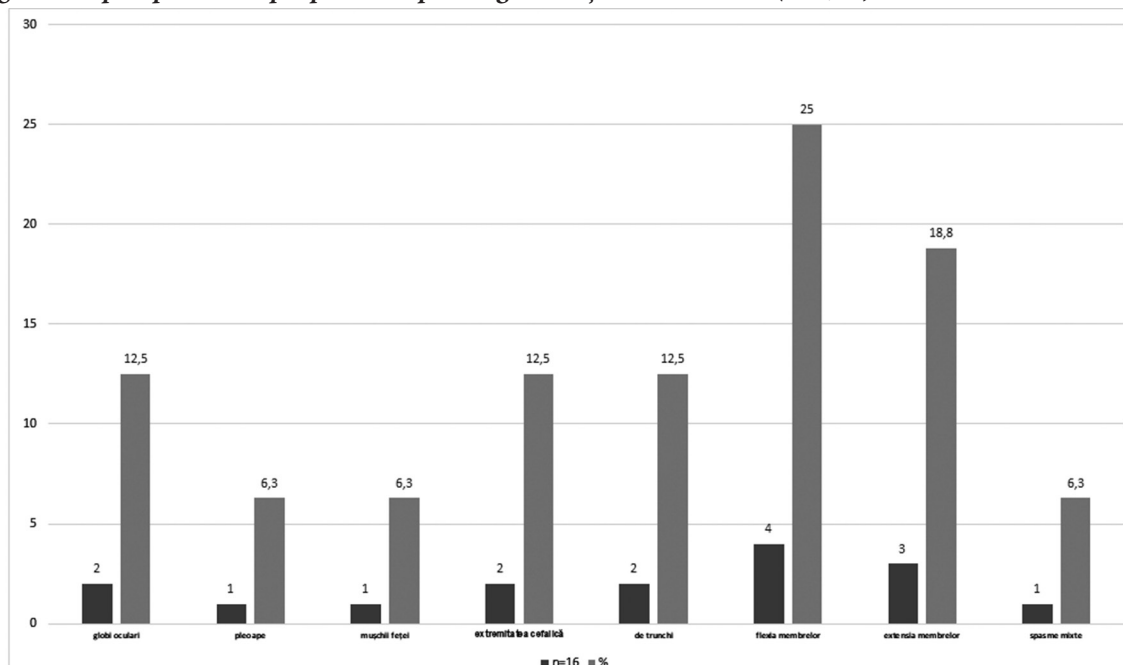


Figura 2. Tipul spasmelor epileptice la copiii diagnosticați cu SW de novo (abs., %).



Tabelul 2. Efectele obținute de la tratamentul cu Prednisolone oral la copiii cu SW de novo.

SW efecte terapeutice / doze de Prednisolone	Prednisolone oral	
	5-6 mg/kg/24h I lot (n=8 copii), %	7-8 mg/kg/24h II lot (n=8 copii), %
<u>Timp de 1 săptămână:</u>		
- ameliorarea SE, din ei cu	3 (37,5%)	7 (87,5%)
- încetarea SE	2 (25,0%)	3 (37,5%)
- ameliorare EEG	5 (62,5%)	7 (87,5%)
- rezoluția hirsaritmiei	1 (12,5%)	3 (37,5%)
- efectele adverse	1 (12,5%)	1 (12,5%)
<u>Peste 2 săptămâni:</u>		
- ameliorarea SE, din ei cu	7 (87,5%)	8 (100,0%)
- încetarea SE	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- ameliorare EEG	8 (100,0%)	8 (100,0%)
- rezoluția hirsaritmiei	6 (75,0%)	7 (87,5%)
- efectele adverse	1 (12,5%)	1 (12,5%)
- libertate de SE timp de 3 luni	5 (62,5%)	6 (75,0%)

Notă: SE – spasme epileptice, EEG – electroencefalogramă

Din tabelul de mai sus se observă că pacienții cu SW de novo la care a fost utilizat prednisolonul răspunsul a fost bun, iar proporția respondenților a fost semnifica-

tiv mai mare în grupul cu doză 7-8 mg/kg/24h decât în grupul cu doză mai mică (5-6 mg/kg/24h), (87,5% vs. 37,5%, p = 0,017).

DISCUȚII

Sindromul West (SW) este o encefalopatie epileptică legată de vârstă, care poate afecta dezvoltarea copilului, se caracterizează prin diverse tipuri de spasme epileptice, obligatoriu hipsaritmie pe traseul electroencefalografic și întârziere/regresie a neurodezvoltării [1, 2]. Liga Internațională a Epilepsiei clasifică etiologiile SW în genetice, structurale, metabolice și necunoscute. Diagnosticul cât mai precoce și un timp de întârziere mai scurt până la tratament sunt esențiale pentru rezultatul general al pacienților cu SW. Un diagnostic pozitiv de certitudine poate fi obținut cu examinări imagistice prin rezonanță magnetică cerebrală (IRM) și aplicarea testelor genetice și metabolice. Deși, cauzele bolii deseori rămân a fi incerte, etiologia fiind deseori asociată cu afecțiunile neonatale cum este leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală și asfizia perinatală. Deja se cunoaște că leziunea cerebrală hipoglicemică neonatală este recunoscută ca fiind o cauză importantă de apariție a epilepsiei infantile rezistente la drogurile antiepileptice [3, 4]. În unul din studii s-a demonstrat că cauzele predominante în rândul copiilor cu epilepsie sunt asfizia perinatală (40,9%), hipoglicemia neonatală (14,8%) și meningita neonatală (9,8%). La cei 61 copii incluși în studiu crizele au debutat la mai mult de 6 luni în 47,5%. La fel a fost observat regresul dezvoltării de grad moderat până la severă la 91,8% cazuri. Doar la 8% din pacienți neurodezvoltarea a fost favorabilă [5]. Cu toate acestea, etiologia SW este deosebit de eterogenă și include malformații corticale, sindroame neurocutanate, tulburări metabolice moștenite, leziuni cerebrale perinatale (asfixie, hipoglicemie, sepsis și meningită) și leziuni cerebrale dobândite postnatal, cum ar fi meningită și traumatismele craniene [6]. SW se clasifică în funcție de etiologie ca fiind simptomatic (60–80%) cu etiologie cunoscută și criptogen sau (etiologie necunoscută) [7, 8]. Ca și prezentare clinică caracteristicile crizelor epileptice la copiii cu SW sunt comune, exprimate prin diverse tipuri de spasme, inclusiv în flexie, extensie și mixte. La vârstele mici spasmele se pot localiza în globii oculari sau mușchii feței. În general boala se întâlnește la ambele sexe, însă are o ușoară preponderență masculină. Deseori spasmele nu sunt recunoscute, fiind mascate de ușoare spasme musculare. În astfel de cazuri tratamentul întârzie iar copilul degradează neuropsihic [1, 4]. Devine clar că întârzierea semnificativă dintre debutul clinic al spasmelor epileptice și inițierea tratamentului antiepileptic la copiii care au suportat afecțiuni perinatale ar putea fi atribuit urmării suboptimale a sugarilor cu risc ridicat și lipsei de conștientizare cu privire la recunoașterea precoce a SW, atât în rândul părinților, cât și în rândul medicilor primari [1, 7]. O revizuire retrospectivă a timpului (vârsta de debut) apariției crizelor la copiii diagnosticați cu SW a arătat că vârsta maximă de debut este de 4-7 luni [7].

SW a fost descris din punct de vedere clinic pentru prima dată de către William James West în 1841 (pe fiul

său) și caracterizat prin triada clasică: (1) spasme infantile; (2) hipsaritmie și (3) regresia dezvoltării. În prezent există noi abordări asupra terminologiei spasmelor infantile vs spasme epileptice, la fel și diferite varietăți EEG (de exemplu, fenomene ictale tipice fără anomalii EEG), întârziere în dezvoltare, un mare spectru de anomalii genetice asociate, patogeneza incertă (un număr mare de gene, proteine și căi de semnalizare joacă un rol crucial în patogeneza SW), diverse opțiuni de tratament, dar și prognosticul rezervat [9]. În afară de manifestările clasice existente în SW, spsmele epileptice se pot prezenta cu fenotipuri electroclinice atipice (de exemplu, spasme subtile; hipsaritmie modificată) și pot avea un debut la o vârstă mai mica sau mai mare, în afara vârstei sugarului. În prezent SW se consideră a fi determinate de un spectru larg de tulburări: așa-numitul sindromul spasmului infantil, în asociere cu alți factori cauzali, inclusiv evenimente structurale, infecțioase, metabolice, sindromice și imunologice, toate acționând pe un fondal genetic predispozitiv.

SW este o tulburare destul de dificil de tratat, caracterizată prin răspuns slab la medicamentele antiepileptice și, în consecință, dizabilitate intelectuală [7]. Terapia hormonală și dieta ketogenă sunt utilizate pe scară largă și în combinație cu medicamentele farmacologice antiepileptice. Pentru tratament pot fi utilizate următoarele medicamente: piridoxina, Prednisolonul, Vigabatrina, Valproatul de sodiu, Nitrazepamul, Topiramatul și Levetiracetamul. Răspunsul poate fi diferit, de exemplu: încetarea spasmelor, ameliorare parțială sau nicio îmbunătățire. Rezultatul la tratament se va considera favorabil doar când spasmele vor înceta complet, nu se vor înregistra recidive în viitor și boala nu va progresa cu alte tipuri de convulsii timp de cel puțin 6 luni [10]. În prezent, terapiile țintite biologic și terapiile genice sunt din ce în ce mai studiate [9].

Un studiu recent a efectuat o revizuire narativă în câteva etape a șase baze de date bibliografice online: MEDLINE (din 1946), Embase (din 1946), PubMed (din 1966), Cochrane CENTRAL (din 1996), Web of Sciences (1997) și Scopus (din 2004) și a identificat o multitudinea de studii clinice, de laborator și terapeutice ale intervențiilor digitale care au inclus SW și alte simptome și sindroame asociate sau care caracterizează acest sindrom [9].

Unul din obiectivele acestui studiu a fost revizuirea metodelor de tratament existente în SW. Astfel, unele studii recomandă de a face o încercare terapeutică prin începerea tratamentului cu piridoxină în doză de 150 mg introdus în 5-10 min, pentru a exclude epilepsia dependentă de piridoxină. Dacă vom obține un efect clinic rapid, se vor ameliora spasmele epileptice și EEG, în acest caz, vom discuta diagnosticul de epilepsie dependentă de piridoxină.

Într-un studiu francez a fost efectuată o caracteristică a prezentării electro-clinice a pacienților cu epilepsie dependentă de piridoxină și epilepsie dependentă de

piridoxal fosfat pentru a determina dacă acestea ar fi putut diagnosticate ca SW de novo. Cazurile studiate au fost confirmate genetic cu epilepsie dependentă de piridoxină și piridoxal fosfat. Într-un număr de cazuri spasmele au fost asociate cu alte tipuri de convulsii (mioclonii, convulsii focale), într-un caz crizele au debutat la naștere, și niciunul din aceste cazuri nu corespundea SW de novo. Doar un singur caz s-a asociat cu deficitul de piridoxină, care se prezintă ca SW de novo. Acest studiu a demonstrat că SW de novo este foarte rar întâlnit, propunându-se luarea în considerare a unui studiu terapeutic cu piridoxină și piridoxal fosfat în caz dacă spasmele sunt asociate cu alte tipuri de convulsii sau debutează înainte de vârsta de 2 luni [13].

Există mai multe dovezi privitor la administrarea corticoizilor în această patologie. Se consideră că terapia standard al spasmelor epileptice constă în administrarea de hormon adrenocorticotrofic (ACTH), vigabatrină (VGB) și corticosteroizi [9, 11, 12]. Există mai multe opinii privitor la acest preparat, în special prin faptul că are unele efecte adverse. ACTH este utilizat cu o mare variație de dozare, în funcție de experiența fiecărei instituții, de exemplu: în doză de 2–3 UI/kg/zi s-a considerat a fi mai eficient în comparație cu doza de 1,1–1,9 UI/kg/zi (sau 1 UI/kg/zi), sau chiar 3,1–4 UI/kg/zi ($p < 0,01$) [14]. Deși, majoritatea studiilor acumulate la nivel mondial sugerează că dozele mici sunt la fel de eficiente ca și dozele mari. Se recomandă ca tratamentul cu ACTH să fie sistat după 3–4 săptămâni de la inițierea terapiei [9].

Într-un alt studiu auorii au comparat progresia dezvoltării copiilor tratați cu ACTH sau Prednisolone, aceștia fiind urmăriți timp de doi ani, prin analiza rezultatelor convulsive și EEG. Toți pacienții au fost testați inițial și peste 2 ani prin scala Bayley III pentru evaluarea abilităților cognitive, motorice, sensoriale, receptive, expresive. A fost administrat ACTH ($n = 47$) sau Prednisolone ($n = 48$) timp de 14 zile. Scorurile medii comparate ale copiilor tratați cu ACTH au fost semnificativ mai mici în două domenii în grupul ACTH comparativ cu grupul Prednisolone, iar numărul de copii cu întârziere la 2 ani de urmărire a fost semnificativ mai mare în două domenii în grupul ACTH comparativ cu cel cu Prednisolone. Rezultatele generale n-au arătat un careva avantaj semnificativ al ACTH față de Prednisolone pentru rezultatele dezvoltării la doi ani [9, 15].

Totodată, un alt studiu randomizat a analizat rezultatele privitor la efectele ACTH în doză mare la pacienții cu SW nou diagnosticat în comparație cu Prednisolone. Sugarilor nou diagnosticați cu SW li s-a administrat pentru 14 zile Prednisolone oral (40–60 mg/zi) sau ACTH preparat sintetic cu acțiune prelungită, intramuscular (40–60 UI/o dată la două zile [0,5–0,75 mg]), conform protocolului de studiu al spasmului infantil din Regatul Unit. S-a constatat că, ACTH sintetic n-a fost superior Prednisolonei la administrarea în dozele sus numite și nu s-a asociat cu o ameliorare electro-

encefalografică sau remisiune clinică în comparație cu Prednisolone. Studiul a arătat că mai mulți pacienți au obținut remisie electroclinică atunci când au fost tratați cu Prednisolone decât cu ACTH sintetic [16].

Un alt studiu realizat în Iran a investigat spasmele infantile la 20 de sugari, acestea au fost tratate în puls terapie cu Metilprednisolone intravenos, administrat timp de 3 zile consecutiv, apoi cura a continuat 56 de zile de Prednisolone oral. Rezultatele obținute în urmărirea acestor sugari au fost determinate prin controlul spasmelor și omiterea hirsutismului (apreciată în perioada de somn), timp de $4,41 \pm 1,50$ zile (aceasta a fost o remisiune medie rapidă). Din toți copiii examinați la 60% din ei s-a observat remisie precoce, iar crizele au fost controlate complet la 15% pacienți după 24 de luni. Majoritatea pacienților (65%) au avut etiologie criptogenă a spasmelor infantile. Astfel, studiul a constatat că Metilprednisolone este un medicament eficient bazat pe administrare ușoară, cost redus și accesibilitate [17]. Un grup de autori, într-un studiu retrospectiv realizat pe o perioadă ce 12 ani, menționează că terapiile hormonale și vigabatrina sunt agenți de primă linie în SW, însă mai mult de o treime dintre acești pacienți nu reușesc să răspundă la aceste tratamente. A fost comparată rata de răspuns la tratamentul cu combinația din vigabatrin și Prednisolone și vigabatrina separat. Studiul a arătat un răspuns semnificativ mai bun a combinației de preparate (Vigabatrin și Prednisolone) decât cel cu vigabatrin în monoterapie (55,3% vs. 39,1%, $p = 0,037$). Cu toate acestea, au fost utilizate și alte medicamente ca agenți de linia a doua după eșecul vigabatrinei, printre acestea au fost menționate clobazam, topiramate și levetiracetam. Dintre agenții antiepileptici utilizați, niciun medicament antiepileptic n-a prezentat un răspuns la fel de bun ca Prednisolone. Răspunsul a fost semnificativ mai bun în grupul cu doză mai mare (≥ 40 mg/zi) decât în grupul cu doză mai mică (66,7% vs. 12,5%, $p = 0,028$) [18].

Auorii altui studiu sugerează că tratamentul cu Prednisolone în doză de 40–60 mg/zi prelungit timp de 14 zile poate fi considerat eficient și bine tolerat [9, 19]. Aspectele fiziopatologice ale Prednisolonei sunt determinate de acțiunea sa prin reglarea și îmbunătățirea dereglării imune legate de spasmele epileptice [20]. Au fost menționate efectele secundare potențiale ale acestei terapii cum sunt imunosupresia și infecțiile, hipertensiunea arterială, reacțiile metabolice și insuficiența renală [20, 21]. În plus, mai multe studii argumentează eficiența mai mare în controlul crizelor a Prednisolonei în comparație cu copiii tratați cu ACTH i.m. [22] după 3 luni de tratament. Rezultatele altor studii nu relatează nicio diferență semnificativă între copiii tratați cu ACTH și Prednisolone [23]. La fel, au fost făcute încercări de a utiliza Piridoxina, ca terapie suplimentară la ACTH sau prednisolone, însă nu au fost înregistrate efecte benefice în grupul copiilor cu combinație de Prednisolone cu Piridoxină comparativ cu cei în monoterapie cu Prednisolone [24].

În prezent se discută pe larg despre dieta ketogenetică care a fost propusă ca un tratament alternativ și eficient în SW. Dieta constă într-un aport compus din grăsimi bogate, proteine adecvate și carbohidrați săraci. Eficacitatea acestei diete a fost raportată la pacienții cu SW atât în reducerea/oprirea spasmelor, cât și în normalizarea EEG [25]. S-au obținut rezultate bune și cu o dietă cetogenă modificată folosind ulei MCT — dieta ATKINS (MA), care constă dintr-o combinație de elemente foarte scăzute în carbohidrați (trigliceride cu lanț mediu, în doză de 10 g/zi) și alimente bogate în grăsimi. Se raportează că acest tratament produce o reducere marcată a convulsiilor la aproximativ 45% dintre copiii afectați [26, 27].

Pe parcurs au fost propuse mai multe medicamente antiepileptice clasice și noi pentru tratarea spasmelor epileptice. Cele mai comune și eficiente medicamente utilizate pentru acest scop includ nitrazepamul, levetiracetamul, valproatul de sodiu, topiramatul, zonisamidă, rufinamidă, clobazam, perampanel și vigabatrim (VGB), utilizate ca monoterapie sau în combinații variabile [27]. Însă, la unele din ele nu s-au obținut încă rezultate benefice clare.

VGB utilizat pe scară largă în tratamentul spasmelor epileptice (la doza inițială de 50 mg/kg/zi până la 150 mg/kg/zi) arată rezultate mai bune la dozele crescute (100–148 mg/kg/zi) prin încetarea spasmelor în 15,9% și o rezoluție EEG bună (30,8%) [28]. Preparatul se asociază cu efecte adverse precum toxicitatea retiniană (21–34%) la peste 6 luni de tratament, modificări reversibile și asimptomatice ale semnalului în talamul, ganglionii bazali, tegmentul trunchiului cerebral și nucleii cerebelosi la imagistica cerebrală („anomalii ale creierului asociate cu VGB”) [29]. Astfel de modificări se întâlnesc în special la copiii tratați cu doze mari de VGB și tratamentul hormonal concomitent [30]. Frecvent crizele din SW asociază statusul epileptic care determină o problemă majoră de sănătate la copii [31], iar evaluarea aspectelor clinico-encefalografice este necesară în astfel de cazuri [32, 33, 34].

În articolul nostru am descries mai multe metode de tratament cu corticosteroizi, cu diverse preparate și în variate doze, la fel și combinații de preparate antiepileptice cu terapia hormonală. Rezultatele au fost diferite, însă s-a constatat cu certitudine că tratamentul hormonal este eficient și benefic și este superior altor terapii în SW. Astfel de rezultate sunt prezentate și în studiul nostru, unde am comparat prednisolonul în doze variate. Concluzii. Corticoterapia este eficientă în tratamentul spasmelor epileptice și SW. Recunoașterea bolii la etape precoce permite un diagnostic pozitiv timpuriu și o atitudine terapeutică adecvată. Diagnosticul diferențial la debutul crizelor trebuie să fie făcut cu crizele epileptice provocate de carența de piridoxină și alte tipuri de crize. Prednisolonul oral în doze adecvate permite remiterea simptomelor clinice și ameliorarea hipsaritmiei în cazul unui diagnostic efectuat precoce. Administrarea de Prednisolon oral în doze 7-8 mg/kg/24h

la pacienții cu SW de novo arată un răspuns clinic și electroencefalografic superior în comparație cu dozele mai mici (5-6 mg/kg/24h). Timpul mai scurt până la inițierea tratamentului îndreptat împotriva spasmelor epileptice reprezintă standardul de aur pentru obținerea unui răspuns clinic-electroencefalografic benefic, dar și pentru obținerea unor beneficii ale îmbunătățirii neurodezvoltării. Recomandăm efectuarea unor studii comparative a pacienților cu spasme epileptice din cadrul SW pe perioade mai lungi de timp și cu diverse doze de Prednisolon oral pentru a evalua protocoalele de dozare a preparatului și rezultatele pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. Kapoor Dipti, Sharma Suvasini, Garg Divyani, et al. Intravenous Methylprednisolone Versus Oral Prednisolone for West Syndrome: A Randomized Open-Label Trial. *Indian J Pediatr.* 2021; 88(8): 778–784. doi: 10.1007/s12098-020-03630-3
2. Abdalazeem Abbas, Maha Elseed, Ahlam Hamed, Inaam N. Mohamed. The role of oral prednisolone in the management of infantile spasms in resource-limited countries: experience from Sudan Khartoum Medical Journal. 2014; 07, (03) 1012-1018.
3. Kapoor D. Sidharth, Sharma S, Patra B, et al. Electroclinical spectrum of childhood epilepsy secondary to neonatal hypoglycemic brain injury in a low resource setting: a 10-year experience. *Seizure.* 2020; 79:90–94. doi: 10.1016/j.seizure.2020.05.010.
4. Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, et al. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res.* 2014;108:1378–1384. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2014.06.019.
5. Gupta J, Sharma S, Mukherjee SB, et al. Neuro-developmental and epilepsy outcomes of children with west syndrome: a cross-sectional study from North India. *Ann Indian Acad Neurol.* 2020; 23:177. doi: 10.4103/aian.AIAN_503_18.
6. Sakakihara Y. Treatment of West syndrome. *J Brain and Development.* 2011. 33 (2011), 202-206.
7. Kaushik JS, Patra B, Sharma S, et al. Clinical spectrum and treatment outcome of west syndrome in children from northern India. *Seizure.* 2013; 22:617–621. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.014.
8. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain and Development.* 1998, 20 (1998), 1-8.
9. Pavone Piero, Polizzi Agata, Marino Simona Domenica. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci.* 2020; 41(12): 3547–3562. doi: 10.1007/s10072-020-04600-5
10. Sharma NL, Vishwanthan V. Outcome in West syndrome. *Indian Pediatrics.* 2008; 45 (2008), 559-563.

11. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Participating investigators Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16:33–42.
12. Capal JK, Bernardino-Cuesta B, Horn PS, et al. TA-CERN Study Group Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex. *Epilepsy Behav.* 2017; 70:245–252.
13. Gibaud M., Barth M., Lefranc J., et al. Presentation of Pyridoxine- and Pyridoxal Phosphate-Dependent Epilepsy: Data From a French Cohort and Review of the Literature. *Front. Pediatr.*, 05 March 2021 Sec. *Pediatric Neurology.* <https://doi.org/10.3389/fped.2021.621200>
14. Yin J, Lu Q, Yin F, Wang Y, He F, Wu L, Yang L, Deng X, Chen C, Peng J. Effectiveness and safety of different once-daily doses of adrenocorticotrophic hormone for infantile spasms. *Paediatr Drugs.* 2017; 19:357–365.
15. Samanmali P Sumanasena , Jithangi Wanigasinghe , Carukshi Arambepola , et al. Effect of intramuscular ACTH versus oral prednisolone on the developmental trajectories of children with West syndrome over 24 months: A randomised control study. *Eur J Paediatr Neurol* 2021 May; 32:98-105. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.04.003.
16. Wanigasinghe Jithangi, Arambepola Carukshi, Ranganathan Shalini Sri, et al. Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial on Efficacy of Oral Prednisolone Versus Intramuscular Corticotropin on Immediate and Continued Spasm Control in West Syndrome. *Pediatric Neurology.* 2015; 53 (2015) 193e199.
17. Afagh Hassanzadeh Rad, Vahid Aminzadeh. Infantile Spasms Treated with Intravenous Methylprednisolone Pulse. *Iran J Child Neurol.* 2017 Spring;11(2):8-12.
18. Jongsung Hahn, Gyunam Park, Hoon-Chul Kang, et al. Optimized Treatment for Infantile Spasms: Vigabatrin versus Prednisolone versus Combination Therapy. *J Clin Med.* 2019; 8(10): 1591. doi: 10.3390/jcm8101591
19. Renato D'Alonzo , Donato Rigante, Elisabetta Menconi, Susanna Esposito. West Syndrome: A Review and Guide for Paediatricians. *Clin Drug Investig.* 2018; 38(2):113-124. DOI: 10.1007/s40261-017-0595-z
20. O'Callaghan FJK, Edwards SW, Alber FD, et al. Participating investigators (2017) Safety and effectiveness of hormonal treatment versus hormonal treatment with vigabatrin for infantile spasms (ICISS): a randomised, multicentre, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2017, 16:33–42
21. Dulac O. What is West syndrome? *Brain and Development.* 2001; 23:447–452
22. Wanigasinghe J, Arambepola C, Ranganathan SS, Sumanasena S. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin: a 12-month assessment of spasm control in West syndrome. *Pediatr Neurol.* 2017; 76:14–19
23. Gowda VK, Narayanaswamy V, Shivappa SK, Benakappa N, Benakappa A Corticotrophin-ACTH in comparison to prednisolone in West syndrome — a randomized study. *Indian J Pediatr.* 2019; 86(2):165–170
24. Kunnanayaka V, Jain P, Sharma S, et al. Addition of pyridoxine to prednisolone in the treatment of infantile spasms: a pilot, randomized controlled trial. *Neurol India.* 2018; 66:385–390
25. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010; 16:69–75
26. Kossoff EH. The modified Atkins diet. *Epilepsia.* 2008; 49:37–41
27. Song JM, Hahn J, Kim SH, Chang MJ. Efficacy of treatments for infantile spasms: a systematic review. *Clin Neuropharmacol.* 2017; 40:63–84
28. Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, et al. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol.* 2010; 25:1340–1347
29. Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. Neuroimaging abnormalities in a child with infantile spasms on high-dose vigabatrin. *Pediatr Neurol.* 2017; 67:109–110
30. Hussain SA, Tsao J, Li M, et al. Risk of vigabatrin-associated brain abnormalities on MRI in the treatment of infantile spasms is dose-dependent. *Epilepsia.* 2017; 58:674–682
31. Calcii C., Hadjiu S., Sprincean M. et al. Refractory status epilepticus – a major problem for the practitioners. In. *Moldovan Medical Journal.* June 2021; 64(2):12-1510.52418/moldovan-med-j.64-2.21.02
32. Hadjiu S., Iliciuc I., Calcii C., et al. Sindromul west, aspecte clinico-electroencefalografice. In: *Analele Științifice ale USMF „N. Testemițanu”.* 2011, nr. 5(12), pp. 310-318. ISSN 1857-1719.
33. Feghiu L., Hadjiu S., Calcii C., et al. Clinical-electroencephalographic aspects and treatment principles for children with epileptic spasms. *The Romanian Journal of Child and Adolescent Neurology and Psychiatry.* 2020, 26(3), 25-39. ISSN: 2068-8040.
34. Virender K. Gehlawat, Vandana Arya, Harish Bhargwaj, et al. Clinical profile of children with West syndrome: A retrospective chart review. *J Family Med Prim Care.* 2021; 10(1): 350–353. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_1405_20

ION MIHU, GRIGORE PĂUN, VIORICA PLEȘCA, SVETLANA BĂDĂRĂU, VERA PÎNZARI

IMPLEMENTAREA STRATEGIEI GLOBALE OMS PENTRU SECTORUL DE SĂNĂTATE PRIVIND HEPATITELE VIRALE (2016-2021) PRINTRE COPII ȘI ADOLESCENȚI N REPUBLICA MOLDOVA

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, secția gastroenterologie și hepatologie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Consultativ Specializat Integrat

SUMMARY

IMPLEMENTATION OF THE WHO GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS (2016-2021) AMONG CHILDREN AND ADOLESCENTS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction. Chronic viral hepatitis continues to be in the 21st century the cause of one death every 8 minutes in the 21st century. In 2015 WHO, within the UN Sustainable Development Program, with the aim of saving 50 million human lives, comes with the initiative to approve a strategic action plan for implementation at the regional and country level. Guided by the European Regional Office of the WHO, in 2016, the Republic of Moldova elaborates the National Program against viral hepatitis B, C and D for 2017-2021, the achievements of which continue to be successfully implemented until now.

The objective of the study. Presentation of the results of the implementation of the National Program against viral hepatitis B, C and D for 2017-2021 among children and adolescents and drawing new objectives for further effective monitoring.

Results. The National Program against viral hepatitis B, C and D for 2017-2021 monitored 68 children. More than half of all assisted children (~53%) were affected by HCV, the remaining 47% developed chronic HBV hepatitis, of which almost one in three acquired either coinfection or superinfection and the Delta agent (HDV), constituting about 10% of all children with chronic viral hepatitis. About 7% of parents refused treatment for their children because of adverse reactions to pegylated interferon. Another 5% refused treatment due to migration. Almost every third child treated with pegylated inteferon combined with Ribavirin could not achieve a controlled viraemia.

Conclusions. Since its inception, the National Program against viral hepatitis has provided antiviral treatment for 68 children. Adverse reactions to pegylated interferon did not keep viraemia under control and were the cause of discontinuation in more than 1/3 of those treated. The implementation of Tenofovir Disoproxil Fumarate and the extension of the age of administration to children over 3 years old, made it possible to reduce and almost exclude adverse reactions, better adherence to treatment and minimization of abandonment. Due to the continuity of policies against viral hepatitis even after the completion of the National Program, children in the Republic of Moldova can have access to therapy with direct antiviral preparations, provided by the state.

Keywords: HCV, HBV, HDV, Pegylated Interferon, Tenofovir Disoproxil Fumarate, children.

INTRODUCERE

Lăsând în urmă deja două decenii din secolul XXI, la nivel mondial, statisticile continuă să înregistreze cca 8 decese în fiecare minut de pe urma unui virus hepatic. La 4 iulie 2022 OMS anunța că la fiecare 30 de secunde cineva își pierde viața din cauza hepatitei B sau C, 90% din persoanele care trăiesc cu hepatită virală neștiind că fac boala.

Strategia globală OMS din sectorul de sănătate privind hepatita virală (2016-2021) elaborată în 2015 a fost fun-

damentată pe două rezoluții OMS anterioare privind hepatitele virale, cea din 2010 și 2014. Acel plan de acțiuni a fost o parte componentă și o primă strategie în realizarea Agendei ONU pentru Dezvoltare Durabilă, care și-a propus drept scop păstrarea a circa 50 milioane de vieți omenești până în 2030. Strategia a vizat cei mai frecvenți viruși hepatici: A, B, C, D, E, dar cu accent pe cazurile de hepatită B și C, care reduc îndeosebi calitatea vieții și împovărează relativ mai mult sectorul de sănătate publică.

În 2017, Biroul Regional European al OMS venea să ne aducă la cunoștință, că în regiune, trăiesc cca 15 mili-

oane oameni cu hepatită virală cu virus hepatic B cu sau fără agent delta și alte 14 milioane sunt afectați de hepatită virală cu virus hepatic C. Dintre aceștia, aproximativ 171 000 persoane decedază anual de pe urma consecințelor uneia din astfel de hepatite.

La cea de-a 66-a sesiune a Comitetului Regional OMS pentru Europa, prin rezoluția EUR/RC66/R10 a fost aprobat un plan de acțiune destinat să ghideze statele membre în dezvoltarea strategiilor naționale specifice fiecărei țări în vederea controlului și prevenirii hepatitelor virale. Planul de acțiuni elaborat și-a propus drept scop eliminarea hepatitei virale ca amenințare pentru sănătatea publică în Regiunea Europeană OMS, până în 2030, prin reducerea transmiterii, morbidității și mortalității datorate hepatitei virale și a complicațiilor acesteia și prin asigurarea accesului echitabil la prevenire, testare, îngrijire și tratament pentru toți cetățenii indiferent de vârstă sau statut social.

Drept urmare a planului de acțiune regional, prin Hotărârea Guvernului nr. 342 din 26 mai 2017 a fost aprobat Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C, și D pentru anii 2017-2021. Considerând alerta OMS și cunoscând situația creată la nivel de țară Ministerului Sănătății prin Ordinul nr. 641 din 12.08.2016 "Cu privire la aprobarea Regulamentului privind procedura de includere a pacienților în terapia antivirală a hepatitelor cronice și cirozelor hepatice virale B, C, D la copii și adulți" face posibil accesul gratuit, garantat de stat al copiilor afectați de virusii hepatici.

Astfel, în al treilea trimestru al anului 2016, IMSP IMșiC, ghidat de Ministerul Sănătății, începe transpunerea în acțiune a măsurilor de combatere a hepatitelor virale printre copii și adolescenți. În acest context, prin intermediul Secției gastroenterologie și hepatologie și DCSI Secția Consultativă Copii, IMșiC a oferit diagnostic, tratament și monitorizare unui total de 68 de copii. Structura diagnostică a acestor cazuri a fost cu referire la hepatita virală cronică cu virus hepatic B cu agent delta (HDV), hepatita virală cronică cu virus hepatic B fără agent delta (HBV) și hepatita virală cronică cu virus hepatic C (HCV).

Mai mult din jumătate din toți copiii asistați (~53%) au fost afectați de HCV, celelalte 47 % au făcut hepatită cronică prin HBV, dintre care aproape fiecare al treilea a achiziționat fie prin coinfecție fie prin suprainfecție și agentul Delta (HDV), constituind cca 10% din totalul copiilor cu hepatite cronice virale. Astfel fiecare al doilea copil din toți infectații a făcut hepatită cronică virală cu HCV, iar din totalul infectațiilor cu HBV fiecare al 10-lea a fost posesorul unei supra- sau coinfecții cu HDV.

În anul 2017, întrucât în vizorul sectorului consultativ hepatologic, deja erau cunoscute multe dintre cazurile de infectare cu diferiți virusii hepatici, au fost incluși în tratament cca 40 % din totalul copiilor, în anul 2018 – 18%, în 2019 – 20%, în 2020 – 6%, în 2021- cca 18% din copii și ca continuitate în anul 2022 – au fost luați

la evidență încă 4 copii, numărul acestora completându-se până la 72 copii aflați, care la moment au primit, continuă sau așteaptă decizia Ministerului Sănătății pentru un tratament antiviral.

Repartizarea geografică în funcție de zonă a arătat o prevalare a copiilor din Zona de Sud a țării. Repartizarea în funcție de gen a arătat o prevalare ușoară a băieților cu o rată de 57%. Majoritatea copiilor la momentul de inițiere a terapiei ai avut un stagiul de boală, fără acces la tratament, mai mare de 3-4 ani (cu maxime de 10-14 ani), unii aflându-se sub replicare virală continuă de la naștere. Din cazurile în care a putut fi stabilită o relație cauză-efect, aproape fiecare al treilea copil (31%) a avut ca sursă de infecție familia, aproape la fiecare al 4-lea această sursă fiind mama, la fiecare al 10-lea – toată familia sau cel puțin un alt membru. Atât în anul 2016, cât și în 2019, actul chirurgical, inclusiv cel stomatologic, mai continua să fie o sursă de răspândire a infecției cu virusii hepatici.

În primii 2-3 ani de implementare a Programului Național, aproape fiecare al 3-lea copil tratat cu Interferon Pegilat combinat cu Ribavirina nu a putut atinge o viremie controlată. Iar cca 7% din totalul copiilor nu au putut continua tratamentul din cauza viremiilor în creștere continuă pe fondalul tratamentului.

Odată cu inițierea acțiunilor active de combatere a hepatitelor virale, în plan mondial, a fost posibilă lărgirea și intensificarea cercetărilor în vederea noilor formule medicamentoase, inclusiv la diferite vârste de copil. Apariția primelor meta-analize care dovedeau inofensivitatea aplicării Fumaratului de Tenofovir Disoproxil la copii de peste 3 ani, datorită unei conlucrări eficiente dintre Comisia MS pentru inițierea tratamentului antiviral de la nivel central și IMSP IMșiC ca verigă de implementare a Programului Național, a fost posibilă terapia antivirală directă cu minimizarea efectelor adverse, aderarea eficientă la tratament și scăderea abandonului terapeutic, care a fost înregistrat printre copiii tratați în perioada Interferonului Pegilat combinat cu Ribavirină. Datorită accesului copiilor la tratament conform ultimelor recomandări de specialitate, asigurat de către politica națională de sănătate, la moment IMSP IMșiC desfășoară activități de monitorizare activă prin conlucrarea cu medicii de familie, în vederea tratamentului cu remedii antivirale directe pentru copiii, care nu au răspuns la tratament Interferon Pegilat în prima etapă de implementare a Programului Național.

Conform Ordinului Ministerului Sănătății nr.482 din 20 mai 2022 "Cu privire la instituirea grupului de lucru", un grup din 18 specialiștii, inclusiv din Secția gastroenterologie și hepatologie a IMSP IMșiC, a evaluat comprehensiv Programul Național care s-a finisat în 2021 și a propus spre aprobare un nou Program Național de combatere a hepatitelor B, C și D pentru anii 2022-2026.

Astfel, inițiate în 2016 măsurile de combatere a hepatitelor cronice virale printre copii continuă să se desfășoare

șoare în plină măsură până la moment, chiar dacă situația pandemică a tergiversat aprobarea unei noi strategii înainte de 2022.

CONCLUZII

1. Programul național de combatere a hepatitelor virale cronice 2017-2021 a făcut posibil accesul la tratament specific pentru 68 copii, mai mulți dintre care la momentul de inițiere a terapiei având un stadiu de boală, fără acces la tratament, de peste 3 ani, unii aflându-se sub replicare virală continuă de la naștere.
2. Mai mult din jumătate din toți copiii asistați (~53%) au fost afectați de HCV, celelalte 47 % au făcut hepatită cronică prin HBV, dintre care aproape fiecare al treilea a achiziționat fie prin coinfecție fie prin suprainfecție și agentul Delta (HDV), constituind cca 10% din totalul copiilor cu hepatite cronice virale.
3. După repartizarea geografică cel mai frecvent sunt afectați copiii din Zona de Sud a țării, sursa de infectare la fiecare al 3-lea copil fiind familia, fiecare al 4-lea copil s-a infectat de la mamă și aproape fiecare al 10-lea a avut ca sursa de infecție cel puțin un alt membru al familiei.
4. Datorită continuității politicilor globale la nivel de țară, auspiciului acordat de guvern și a monitorizării

eficiente la nivel de ambulator, copiii tratați în prima etapă cu Interferon Pegilat, care nu au obținut controlul viremiei la sfârșitul terapiei, pot avea acces asigurat, gratuit, la tratamentul cu preparate antivirale directe, conform ultimelor recomandări ale organismelor internaționale de specialitate.

5. În pofida situației pandemice, care a tergiversat elaborarea unui nou Program Național, odată inițiat în 2017, tratamentul antiviral al copiilor cu hepatite cronice virale, continuă și în prezent, IMSP IMȘIC fiind parte activă la toate măsurile care promovează profilaxia, depistarea, tratamentul și monitorizarea copiilor și adolescenților infectați cu viruși hepatici, inclusiv la trasarea noilor acțiuni pentru perioada 2022-2026.

BIBLIOGRAFIE

1. https://www.emcdda.europa.eu/drugs-library/action-plan-health-sector-response-viral-hepatitis-who-european-region-2017_en;
2. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/attachments/9480/Hepatitis-9789289052870-eng.pdf>;
3. <https://www.aasld.org/the-liver-meeting>;
4. <https://www.hepb.org/what-is-hepatitis-b/what-is-hepb/>.

VICTORIA SACARĂ, IULIA COLIBAN, DOINA SECU, VICTORIA BOICIUC, CH. BOICIUC, AL. DORIF

REALIZĂRILE ÎN DOMENIUL DIAGNOSTICULUI MOLECULAR-GENETIC PE PARCURSUL A 40 DE ANI ÎN CADRUL INSTITUTULUI MAMEI ȘI COPILULUI

IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

ACHIEVEMENTS IN THE FIELD OF MOLECULAR-GENETIC DIAGNOSTICS OVER 40 YEARS AT THE INSTITUTE OF MOTHER AND CHILD

Keywords: molecular genetic diagnostics, rare diseases, gene, allele

The first group of specialists in molecular genetics was created in frame of the department for hereditary pathologies of the Scientific Research Institute of Mother and Child healthcare in 1989-1990. First molecular genetics tests in Moldova (since 1992) were realized to detect mutations in monogenic pathologies – Duchenne myodystrophy and hemophilia A and B, phenylketonuria and cystic fibrosis, spinal muscular atrophy. In frame of the National Center of Reproductive Health and Medical Genetics, the laboratory of Human Molecular Genetics appeared in 2009. From 2010, there started the development of candidate genes allelic variants detection methods. Hereditary predisposition to frequent chronic diseases is determined by various genes, target ones being: MTHFR, MTRR, MTR, CBS, FV, FII, FXIII, VKORCI, GpIIIaL33P, PAI-1, GSTM, GSTT, GSTP, ACE, eNOS, ApoB, ApoE, HLA DQA1 and DQB1. Currently, the laboratory can perform molecular diagnosis for the following diseases: PKU (Phenylketonuria), CFTR (Cystic Fibrosis), AZF (azospermia), GALT (galactosemia), MECP2 (Rett Syndrome), ALDOB (fructosemia), WD (The Wilson), AKU (Alkaptonuria), DMD (Duchenne Muscular Dystrophy), Celiac Disease, mitochondrial diseases (MELAS, Leigh, LHON, NARP and MERRF Syndromes), SMA (Spinal muscular atrophy), CLCN1 (Thomsen mytonia), SCA (Friedreich's ataxia), FMR1 (Fragile X syndrome), AFF2 (X-efra syndrome), PMP22 (CharcoMarie Youth 1a), AZF (azospermia).

Research investigations were supported through the governmental grants, provided through ASM [SCRENGEN, Cipher: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS, 03.01.2022] , and international grants provided by MRDA, BMBF, DAAD and other funds. This support contributed to the skill development and experience gain in leading laboratories in Europe and USA.

РЕЗЮМЕ

ДОСТИЖЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ В ИНСТИТУТЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА ЗА 40 ЛЕТ

Ключевые слова: молекулярно-генетическая диагностика, редкие заболевания, ген, аллель.

Первая молекулярно-генетическая группа в рамках научного отдела наследственных патологий НИИ Охраны Здоровья Матери и Ребёнка была создана в 1998-1990 гг. Первые молекулярно-генетические анализы (1992г.), проводимые в Молдове, были направлены на идентификацию мутаций частых моногенных патологиях – миодистрофии Дюшенна и гемофилии А и Б, фенилкетонурии и муковисцидоза, спинальной мышечной атрофии. В 2009 году была организована научная лаборатория Молекулярной Генетики Человека как самостоятельная единица в рамках Национального Центра Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики. С 2010 года в лаборатории начаты разработки ДНК методов по определению аллельных вариантов генов-кандидатов, ответственных за наследственную предрасположенность человека к частым хроническим заболеваниям: MTHFR, MTRR, MTR, CBS, FV, FII, FXIII, VKORCI, GpI-

PaL33P, PAI-1, GSTM, GSTT, GSTP, ACE, eNOS, ApoB, ApoE, HLA DQA1 și DQB1. На данный момент в лаборатории возможно проведение молекулярно-генетической диагностики на следующие патологии: фенилкетонурия, муковисцидоз, галактоземия, фруктоземия, алкаптонурия, Синдром Ретта, болезнь Вильсона, Миодистрофия Дюшенна, спинальная амиотрофия, миотония Томсона, ряд СЦА, Синдром Мартена-Белла, Синдром ДиДжоржа, синдром Вистота-Олдрижа, митохондриальные болезни (Синдром MELAS, Ли, Лебера, NARP, MERRF).

Научные исследования лаборатории поддержаны государственными контрактами [SCREENGEN, Cipher: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS, 03.01.2022] и грантами международных фондов MRDA, BMBF, DAAD и др., что позволило сотрудникам проходить стажировки и работать в ведущих лабораториях Америки и Европы.

INTRODUCERE

Crearea laboratorului de diagnostic ADN în Republica Moldova a coincis în timp cu inițierea cercetărilor de amploare la nivel mondial – proiectul Genomul Uman – în 1990 cu scopul decodificării informației genetice. În 1991, în cadrul secției de patologii ereditare a IȘ OSMȘC a fost creată prima echipă ce-și propunea inițierea studiilor molecular-genetice. Astfel, programul internațional Genomul Uman a servit drept fundal benefic pentru dezvoltarea activității științifico-practice a echipei molecular-genetice în direcția elaborării și implementării metodelor noi de diagnostic al patologiilor ereditare [1].

Primele testări molecular-genetice, efectuate în 1992, au avut drept scop identificarea mutațiilor și particularităților populaționale a două patologii monogenice frecvente – miodistrofia Duchenne și hemofiliile A și B [1]. În anii 1994-1996, se realiza deja diagnosticul pentru identificarea mutațiilor frecvente în cazul fenilcetonuriei și fibrozei chistice atrofia musculară spinală (boala Verding-Hoffman)

Ca rezultat, în 2009 a fost posibil de a organiza Laboratorul Științific de Genetică Moleculară Umană, ca unitate independentă în cadrul Centrului Național de Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală. Actualmente, în cadrul Laboratorului activează șase cercetători științifici – Chiril Boiciuc, Victoria Hlistun, Iulia Coliban, Doina Secu și Alexandr Dorif.

Pe parcursul activității, membrii Laboratorului i-au sporit capacitățile prin accesarea proiectelor finanțate de la buget prin Academia de Științe din Moldova, dar și a granturilor internaționale precum MRDA, BMBF, DAAD, fapt ce a permis stagierea colaboratorilor Laboratorului în centrele de performanță din SUA și Europa și participarea la diferite școli de vară precum: “CBM Summer School 2010, Personalized Medicine – Nutrition and Health, University of Trieste, IRCCS Burlo Garofolo Hospital and CBM, (Trieste, Italy); ”International School on Molecular Genetics for Young Scientists “Cell biology” (Zvenigorod, Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences); TATAA biocenter (Göteborg, Suedia), dar și cursuri „The next generation sequencing” (Bertinoro, Italia), “Modern Molecular-biochemical Markers in Clinical and Experimental Medicine” (Prague, Czech Republic), „Tehnici moleculare în

diagnosticul și screening-ul genetic, de la nucleotid la genom” (Craiova, România), „Semne evocatoare în genetica clinică” (Gura Humorului, România); Radbound University, Nijmegen (the Netherlands).

La baza Laboratorului au fost îndeplinite și susținute cu succes mai mult de 40 teze de licență și master, 4 teze de doctor în științe medicale și biologie și o teza de doctor habilitat. Actualmente toți colaboratorii științifici sunt la Școala doctorală în domeniul științelor medicale a USMF “Nicolae Testemițanu” și Școala doctorală a USM.

REZULTATELE ȘTIINȚIFICO-PRACTICE PRINCIPALE

Din momentul implementării tehnicii PCR și până în prezent, activitatea practică a Laboratorului s-a desfășurat în colaborare strânsă cu departamentul de genetică clinică. Eforturile comune ale acestor două componente ale geneticii medicale, celei academice (laboratorul de cercetări) și celei practice (departamentul clinic), reprezintă baza serviciului de diagnostic prenatal din Republică, asigurând continuitatea cercetărilor și dezvoltarea acestui domeniu. Datorită activității prodigioase a grupului de specialiști moleculari, a fost inițiat diagnosticul postnatal molecular pentru maladiile: PKU (Fenilcetonurie), CFTR (Fibroza chistică), AZF (azospermie), GALT (galactozemie), MECP2 (Sindromul Rett), ALDOB (fructozemie), WD (Boala Wilson), AKU (alcaptonuria), DMD (Distrofia Musculară Duchenne), Boala Celiacă, MELAS (Encefalomiopatia mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentelor vasculare cerebrale), sindromul Leigh, LHON (Neuropatia optică ereditară Leber), MERRF (Epilepsia mioclonică cu fibre roșii rugoase), NARP (Neuropatie, ataxie și retinită pigmentară), SMA (Atrofia musculară spinală), CLCN1 (Thomsen mytonia), SCA (Ataxia Friedreich), FMR1 (sindrom X-fragil), AFF2 (X-efra sindrom), PMP22 (CharcoMarie Touth 1a), AZF (azospermie).

Astfel, pe parcursul anilor de activitate, au fost efectuate peste 150 de diagnosticări prenatale, pentru 6 maladii monogenice grave. În 25% de cazuri, diagnosticul a fost confirmat, pe când în restul familiilor cu risc înalt femeile au născut copii sănătoși.

Din anul 2010, au fost pornite cercetări de determinare a variantelor alelice ale genelor candidate, implicate în

predispoziția genetică a omului către cele mai frecvente boli cronice umane. Se studiază în continuare rolul factorilor cercetați prin analiza frecvenței polimorfismelor genelor MTHFR, MTRR, MTR, FV, FII, PAI-1, GSTM, GSTT, GSTP, ACE, ApoB, ApoE și ale sistemului HLA la cuplurile cu pierderi reproductive [2,3].

Laboratorul de Genetică Moleculară Umană dispune în prezent de echipamentul de bază necesar pentru diagnosticul unor boli și cercetări molecular-genetice. Datorită suportului Ministerului Sănătății (2014-2015), în urma realizării grantului japonez de suport tehnic JICA, Laboratorul a primit în dotație un secvențiator de 8 canale Genetic Analyzer 3500Dx și un amplificator în timp real RealTime PCR 7500 (Applied Biosystems, SUA), ceea ce ne permite astăzi să extindem considerabil setul de metode și tehnici aplicative. Astfel, noi utilizăm:

1. tehnica de PCR cantitativ pentru identificarea mutațiilor;
2. metoda amplificării multiplexe a sondei dependentă de ligatură (Multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA);
3. metoda secvențierii după Sanger, care ne permite identificarea mutațiilor în genele de interes asociate cu diverse patologii;
4. metoda analizei fragmentelor multiple de ADN.

Diagnosticul molecular genetic pentru maladia SMA este efectuat prin intermediul tehnicii PCR-RFLP, dar mai precisă și considerată fiind standardul de aur este tehnica MLPA. În acest sens, diagnosticul poate fi pus cât mai curând posibil, de exemplu, încă din perioada prenatală pentru familiile în care s-au născut deja copii cu SMA, dar și pentru nou-născuții din familii prezumtiv sănătoase (screening-ul nou-născutului), precum și în procesul de planificare familială (screening al purtătorilor) [4].

Pacienții suspecti la fenilcetonurie se testează pentru cele mai frecvent întâlnite 6 mutații în gena PAH (p.R408W, p.P281L, p.L48S, p.R158Q, p.R252W, p.R261Q) prin metoda PCR/RFLP. Analiza suplimentară prin tehnica de secvențiere Sanger a permis detectarea genotipului complet, determinând mutații de tip splicing (IVS7+4A>G, IVS11+7T>C, IVS12+1G>A), missense (p.A342T) și nonsense (p.R111*) [5].

Pacienții cu fenotip caracteristic maladiilor mitocondriale sunt examinați pentru cele mai frecvente mutații la nivelul ADN-ului mitocondrial prin intermediul tehnicii ARMS-qPCR [6], dar și tehnica HRM, grație căroră pot fi identificați pacienți cu sindroamele MELAS (Encefalomiopatia mitocondrială, acidoză lactică și episoade asemănătoare accidentelor vasculare cerebrale), Leigh [7], LHON (Neuropatia optică ereditară Leber), MERRF (Epilepsia mioclonică cu fibre roșii rugoase) și NARP (Neuropatie, ataxie și retinită pigmentară) [8]. În mod similar, putem realiza secvențierea întregului genom mitocondrial, fapt care ne va permite sporirea ratei de diagnosticare a acestor pacienți.

În cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, în Laboratorul de genetică moleculară umană, cercetările privind imunodeficiențele primare au început în anul 2015. Au fost cuantificate concentrațiile medii de TREC (6565.2354 pentru 100.000 de celule) și KREC (8173.212 pentru 100.000 de celule) pentru nou-născuții prezumtiv sănătoși din Republica Moldova [9]. A fost dezvoltat un test propriu TREC/KREC pentru screening-ul nou-născuților. A fost efectuată o analiză detaliată a profilurilor clinice, investigațiilor biochimice și molecular-genetice, precum și prognosticul celor 3 copii diagnosticați în cadrul laboratorului cu sindromul Wiskott-Aldrich în perioada 2016-2019 [10, 11]. În timpul screening-ului selectiv au fost identificați 9 pacienți cu sindromul DiGeorge tip I [12] și un caz de febră mediteraneană familială (confirmate prin NGS și secvențierea Sanger).

Pe lângă cele menționate, au fost obținute date noi despre particularitățile molecular-genetice ale DMD/B, SMA și NSME 1A, pe un eșantion de pacienți din Republica Moldova. Baza de date a mutațiilor DMD-LOVD versiunea v3.0 [www.dmd.nl] a fost completată cu variante de mutații detectate la pacienții din Republica Moldova [13].

În perioada anilor 2006-2007, în cadrul Laboratorului a fost realizat proiectul "Hemofilia A și B: screening mutațional și biochimic" finanțat de MRDA. Proiectul moldo-german în anul 2010 "Studierea funcțională a transporterului de cupru ATP7B în hepatocite și neuroni pentru terapia direcționată a maladii Wilson" în colaborare cu "Klinische und Experimentelle Transplantationshepatologie", Universitätsklinikum Münster, Germany a permis implementarea tehnicii SSCP ca metodă de screening prin estimarea mobilității electroforetice anormale a diferitor exoni ai genei ATP7B [1]. În cadrul proiectului pentru tineri cercetători "Asocierea mutațiilor frecvente în genele trombofilice cu pierderile de sarcină în populația Republicii Moldova" (2012-2013), s-a implementat metoda PCR-RFLP pentru depistarea mutațiilor trombofilice în gena β-Fibrinogen - 455G>A, GPIIIa L33P, FV Leiden, FV H1299R, Prothrombin G20210A, FXIII V34L [1].

În cadrul proiectului pentru tineri cercetători "Lărgirea spectrului mutațional în gena fenilalaninhidroxilazei (PAH) la pacienții cu fenilcetonurie din Republica Moldova" (2014-2015), finanțat de către AȘM, a fost realizată cercetarea lărgirii spectrului de mutații ale genei PAH, ce a permis elaborarea unei strategii de screening molecular al fenilcetonuriei. În urma inițierii unei colaborări cu „The Department of Metabolic Diseases” condus de Profesor Beat Tony din Elveția (Kinderspital Zurich – Eleonorenstiftung, Elveția), specializat în diagnosticul molecular al erorilor de metabolism, a fost posibilă secvențierea genei PAH la 40 de pacienți PKU din R. Moldova, cu genotipul nedefinitivat. Datele de la secvențierea genei PAH au permis ridicarea ratei de detecție a mutațiilor din gena PAH la 97% [1].

Din 2015, echipa de cercetare realizează proiectul MOL-GENEX-ERIC "Stimularea dezvoltării tehnologiilor inovatoare în cercetarea Geneticii Umane și promovarea participării active în proiecte prin conectarea la Infrastructura Cercetării Europene". În același an a fost creat Centrul Genetic de Excelență (GEC) și continuăm favorizarea participării active a cercetătorilor moldoveni în apelurile și proiectele de cercetare ale UE prin adăugarea la infrastructurile de cercetare europene (TREAT-N-MD, Metab-L etc.). Proiectul MOLGENEX-ERIC a valorificat colaborarea internațională în cadrul diferitor activități, avându-se în vedere o abordare pe două direcții: pe de o parte, inițiativele științifice specifice care au crescut sensibilizarea cu privire la implementarea tehnologiilor în domeniul geneticii moleculare și sporierea cunoștințele despre funcțiile genomului pentru diferite boli ereditare; iar pe de altă parte, au întreprins eforturi de îmbunătățire a nivelului de expertiză privind diagnosticul molecular în baza fondurilor UE și diseminarea cunoștințelor atât la nivel de MGEC cât și în rândurile cercetătorilor științifici moldoveni.

CONCLUZII

Metodele menționate vor permite lărgirea spectrului de diagnostic ADN pentru un număr mai mare de patologii. Astfel, succesele studiilor molecular-genetice ale Laboratorului în cercetarea fundamentală vor include datele noi obținute referitoare la specificul calitativ și cantitativ al mutațiilor, defectele responsabile pentru patologii ereditare frecvente, la predispoziția genetică pentru diverse manifestări clinice etc. Noile rezultate vor fi utilizate în elaborarea programelor de screening, în urma cărora va deveni posibil de a identifica purtătorii formelor nefavorabile ale genelor, respectiv de a estima riscurile asociate cu apariția patologiilor în cadrul populației țării.

Totodată, Laboratorul promovează consolidarea capacităților de infrastructură și potențial uman în Republica Moldova, pentru dezvoltarea serviciilor noi de diagnostic molecular-genetic.

Funding. This initiative is funded by research project „Medicina Genomică și Metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice pentru generații Sănătoase în Republica Moldova” [SCREENGEN, Cipher: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS, 03.01.2022].

BIBLIOGRAFIE

1. V. Sacară, A. Levițchi, St. Groppa, "Diagnosticul Molecular-Genetic În Republica Moldova: istoria și perspective", Buletin de Perinatologie, 2016, nr.1, p. 20-26.
2. K. Boiciuc, D. Badicean, V. Scurtu, E. Plîngau, N. Ușurelu, V.Sacără, „Trombofilia ereditară ca una din cauzele problemelor reproductive la femei”, Buletin de Perinatologie, 2015, nr. 1(65). p.61-68.

3. V. Hlistun, N. Șirocova, N. Ușurelu, V. Egorov, A. Parii, A. Muntean, V. Racilă, V. Sacară „Genele de faza a II-a (GSTM1, GSTT1, GSTP1) a detoxificării xenobioticelor la femei cu pierderi reproductive din Republica Moldova”, Buletin de Perinatologie, 1(61), 2014, p. 47-51.
4. I.Coliban, N Revenco, D.Țurcan, V Egorov, N. Ușurelu, V.Sacără, “Spinal Muscular Atrophy: news and perspectives”, Buletin de Perinatologie, 2020, 1(86) pag 38-42. ISSN: 1810-5289.
5. M. Scurtul, C. Boiciuc, D. Blăniță, V. Sacară, N.Ușurelu, “Phenotype prediction in Phenylketonuria patients from Moldova based on genotype data”, Buletin de Perinatologie, 2020, 1(86) pag 33-37.
6. D. Țurcan, D. Blăniță, N. Ușurelu, V. Sacară, “Methodological approaches in the molecular genetic analysis of mitochondrial DNA in patients with common clinical features of mitochondrial disease”, Buletin de Perinatologie. 2020, 1(86) pag 28-32.
7. D. Țurcan, N. Ușurelu, D. Blăniță, V. Sacară. „A rare mitochondrial disorder: leigh syndrome – a case report”, Buletin de Perinatologie. 2021, 1(90) pag 81-85.
8. D. Blăniță, D. Țurcan, S. Garaeva, G. Postolati, V. Sacară, R. Wevers, R. Rodenburg, N. Ușurelu. „Multisystem affection in child: NARP syndrome – mitochondrial disease (case presentation)”, Buletin de Perinatologie. 2021, 1(90) pag 86-91.
9. A. Dorif, L. Andries, V. Sacara, M. Filipenco, “Utilization of TREC and KREC quantification for immune deficiencies research in Moldova”, Biological markers in fundamental and clinical medicine, 2019, Vol.3, N1, p 20.
10. D. Turcan, L. Andries, A. Dorif, V. Sacara, “Clinical and molecular characteristics of 3 moldavian children with Wiskott-Aldrich Syndrome”. Biological markers in fundamental and clinical medicine, 2019, Vol.3, N1, p.108.
11. D. Turcan, L. Andries, A. Dorif, V. Sacara, “Analysis of clinical and molecular genetic characteristics of Wiskott-Aldrich syndrome and X-linked thrombocytopenia”. OH&RM, 2021, Vol.2 (3), p.66-71.
12. A. Dorif, V. Sakara , I. Palii, I. Rodoman, I. Opalco, S. Gladun, “Velo-cardio-facial syndrome diagnostics in Moldova by comparative expression qPCR”. International Congress of Geneticists and Breeders from the Republic of Moldova. Ediția 11, 15-16 iunie 2021, Chișinău, Republica Moldova: Centrul Editorial-Poligrafic al Universității de Stat din Moldova, 2021, p. 47. ISBN 978-9975-933-56-8.
13. V. Sacară “Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova” Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe biologice, Universitatea de stat “Dimitrie Cantemir” C.Z.U: 577.2:611.73(478), Chișinău, 2019.

CURAJOS B., BERNIC J., RĂILEAN G., CRUȘELNIȚCHI E., CURAJOS A.

REFLUX VEZICO-RENAL ȘI DISFUNȚIILE NEUROGENE ALE TRACTULUI URINAR PELVIN LA COPII. FORMELE CLINICE

*IMSP Institutul Mamei și Copilului
Centrul Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu*

REZUMAT

REFLUX VEZICO-RENAL ȘI DISFUNȚIILE NEUROGENE ALE TRACTULUI URINAR PELVIN LA COPII. FORMELE CLINICE

Au fost analizați 89 copii în vârstă de la nou-născuți până la 18 ani cu disfuncții neurogene ale tractului urinar pelvin care duc la dereglări grave ale urodinamicii și a întregului tract urinar.

Diagnosticul include cea mai simplă și accesibilă metodă de explorare a urodinamicii, monitoringul ritmului micțional, renoscintigrafia dinamică.

CUG micțională simplă și cu radionucleizi, urografia i/v pentru depistarea consecințelor obstrucției și patologiei asociate congenitale și dobândite.

Am menționat formele clinice ale disfuncțiilor.

Forma ușoară se evidențiază la 4-5 ani prin obstrucția subvezicală – stenoza uretrei membranoase la băieți și meatale la fetițe care se manifestă prin dereglări micționale și RVR gr.I-II fără dereglarea funcției renale și neurologice neânsemnate centrale.

Forma medie – ureterohidronefroză se manifestă prin obstrucția uretrei. Neurologic – leziunea în fond cu reflexe periferice anormale, RVR gr. III-IV care necesită înlăturarea obstrucției, operații antireflux.

Formă gravă – megaureterhidronefroză refluxantă se evidențiază intrauterin cu megauretere mai frecvent bilateral, vezica urinară cu forma rotundă în leziunile de neuron motor superior, la motor inferior – în formă de ”con de brad” cu trabecule. Neurologic – leziunea sistemului nervos central cu reflexe periferice anormale, hiperreflexie. La copiii mici se preferă o formă de drenaj a vezicii urinare pentru a micșora presiunea intravezicală mărită. La copiii mai mari uroterapie comportamentală, tratament medical. Operații antireflux, de dorit intravezicale, după înlăturarea obstrucției uretrei.

Forma foarte gravă – afuncțională – tractul urinar dilatat vădit sinusoid, parenchima practic lipsește, nu se urinează. Tratamentul nu este indicat.

Cuvinte cheie: reflux vezico-renal, cistouretrografia micțională simplă și cu radionucleizi, urografia intravenoasă, copii.

SUMMARY

VESICoureterAL REFLUX AND NeuroGENIC DYsFUNCTIONS OF THE PELVIC URINARY TRACT IN CHILDREN. CLINICAL FORMS

89 children aged from newborn to 18 years with neurogenic dysfunctions of the pelvic urinary tract leading to serious disturbances of urodynamics and the entire urinary tract were analyzed.

The diagnosis includes the simplest and most accessible method — exploration of urodynamics, monitoring of micturition rhythm, dynamic renoscintigraphy, simple micturition and radionuclide CUG, i/v urography to detect the consequences of obstruction and associated congenital and acquired pathology.

The clinical forms of the dysfunctions were mentioned.

The mild form is highlighted at 4-5 years by subvesical obstruction — stenosis of the membranous urethra in boys and meatal in girls, which are manifested by micturition disorders and I-II degree RVR without significant central renal and neurological function disorders.

The mild form – ureterohydronephrosis is manifested by urethral obstruction. Neurologically – background lesion with abnormal peripheral reflexes, III-IV degree RVR requiring removal of obstruction, antireflux operations.

Severe form – reflux megaureterhydronephrosis is intrauterine evident with megaureter more frequently bilaterally, the bladder with a round shape in upper motor neuron lesions, in lower motor — in the shape of a „fir cone” with trabeculae. Neurologically – damage to the central nervous system with abnormal peripheral reflexes, hyperreflexia. In young children, some form of bladder drainage is preferred, to decrease increased intravesical pressure. In older children, behavioral urotherapy, medical treatment. Antireflux operations, preferably intravesically, after removal of urethral obstruction.

The extremely severe form – non-functional — the urinary tract is obviously sinusoidally dilated, the parenchyma is practically absent, no urination occurs. Treatment is not indicated.

Key words: vesicoureteral reflux, simple voiding cystourethrography and with radionuclides, intravenous urography, children.

ION MIHU, GRIGORE PĂUN, VIRGIL PETROVICI, OLGA TIGHINEANU, SVETLANA BĂDĂRĂU

OPTIMIZAREA MANAGEMENTULUI DE DIAGNOSTIC NEINVAZIV ȘI PRECOCE AL BOLII CELIACE LA COPII

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Gastroenterologie și hepatologie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Consultativ Specializat Integrat

³IMSP Institutul Mamei și Copilului, Serviciul de Morfopatologie

SUMMARY

OPTIMIZING THE MANAGEMENT OF NON-INVASIVE AND EARLY DIAGNOSIS OF CELIAC DISEASE IN CHILDREN

Keywords: Celiac disease, TGA-IgA, histological examination, children.

Introduction. Celiac disease is a condition caused by intolerance to gluten and related proteins (wheat, barley, rye, and oats) in genetically susceptible people. The global prevalence of celiac disease is between 0.7% and 1.4%, depending on age, sex, and geographic location. Because of the atypical manifestation of Celiac disease, the average age of diagnosis in developed countries has increased over the last decades, from 2 years to 6-9 years. According to the New Guidelines for the Diagnosis, ESPGHAN, 2020, increased values of TGA-IgA ($\geq 10xULN$) and positive EMA exclude the need for endoscopic and histological examination to confirm the disease. Thus, optimizing the non-invasive diagnosis of celiac disease is a challenge for modern medicine.

Objective of the study. To estimate the interrelationship between clinical manifestations, TTG-IgA levels, and endoscopic and histological examination in children with celiac disease.

Material and methods. The research was carried out in the Gastroenterology and Hepatology Department, PMSI Mother and Child Institute, and the patients were monitored in the Integrated Specialized Consultative Department. The clinical examination and paraclinical investigations were used to make the final diagnosis, which highlighted age-related clinical features and was correlated with serological, endoscopic, and histological tests. 40 children with celiac disease were enrolled in the study, including 20 patients (group A) with TGA-IgA levels ($\geq 5xULN$) and 20 patients (group B) with TGA-IgA levels ($\geq 10xULN$).

Results. The typical form was found in 33.33% of preschoolers and the atypical form in 66.67% of junior and senior schoolchildren. The main digestive clinical manifestations revealed were as follows: abdominal pain — 73.62%; decreased appetite — 84.43%; weight retardation — 71.82%; stature retardation — 59.46%; unformed stool — 33.38%; vomiting — 31.03%. Extra-digestive manifestations were present in 66.38% of cases, hematological manifestations, refractory anemia — 46.8%, mucocutaneous — 39.66%, endocrine — 34.2%, articular manifestations — 12.07%, late dental eruption (after the age of 1 year) — 9.08%, ophthalmological (recurrent chalazions) — 4%. Increased values of TGA-IgA ($\geq 5xULN$), as well as $\geq 10xULN$ had the same endoscopic and histological peculiarities of deformation and flattening of the destructive infiltrative-cellular mucosa, in various proliferative-epithelial ratios.

Conclusions. The TGA-IgA ($\geq 5xULN$) and TGA-IgA ($\geq 10xULN$) levels are elevated, among other clinical manifestations, during endoscopic and histological examination.

РЕЗЮМЕ

ОПТИМИЗАЦИЯ НЕИНВАЗИВНОЙ И РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЦЕЛИАКИИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: целиакия, TGA-IgA, гистологическое исследование, дети.

Актуальность. Целиакия это патология, определяемая непереносимостью глютена и родственных белков (пшеница, ячмень, рожь и овес), у генетически предрасположенных людей. Глобальная распространенность целиакии составляет от 0,7% до 1,4% в зависимости от возраста, пола и географического положения. В связи

с атипичным выражением заболевания в последние десятилетия увеличился средний возраст постановки диагноза, с 2 лет до 6-9 лет в развитых странах. Согласно New Guidelines for the Diagnosis, ESPGHAN, 2020, повышенные значения TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$) и положительный ЕМА, исключают необходимость проведения эндоскопического и гистологического исследования для подтверждения заболевания. Таким образом, оптимизация неинвазивной диагностики целиакии остается сложной задачей для современной медицины.

Задачи исследования: оценка взаимосвязи между клиническими проявлениями, уровнями TTG-IgA и эндоскопическими, гистологическими исследованиями у детей с диагнозом целиакия.

Материал и методы. Исследования проводились в отделении гастроэнтерологии и гепатологии МСПУ Института матери и ребенка. Установление окончательного диагноза основывалось на клиническом осмотре и параклинических исследованиях, разграничении клинических признаков в соответствии с возрастом, в соответствии с серологическими тестами, эндоскопические и гистологические изменения. В исследование были включены 40 детей с целиакией, в том числе 20 пациентов (группа А) с уровнем TGA-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$) и 20 пациентов (группа Б) с уровнем TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$).

Результаты. Типичную форму оценили в 33,33 %, у дошкольников и атипичную — в 66,67 %, у младших и старших школьников. Выраженные клинические проявления со стороны органов пищеварения: боли в животе 73,62%, снижение аппетита 84,43%, дефицит массы тела 71,82%, задержка роста 59,46%, неоформленный стул 33,38%, однократная рвота 31,03%. Внепищеварительные проявления имели место в 66,38% случаев, гематологические проявления, рефрактерная анемия 46,8%, кожно-слизистые – 39,66%, эндокринологические 34,2%, суставные проявления – 12,07%, позднее прорезывание зубов после 1 год – 9,08%, офтальмологические (рецидивирующие халязионы) 4 %. Повышенные значения TGA-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$), а также $\geq 10 \times \text{ULN}$ отмечались те же эндоскопические и гистологические особенности деформации и атрофии слизистой, деструктивной инфильтративно-клеточной, в различных пролиферативно-эпителиальных соотношениях.

Выводы. Повышенные значения TGA-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$) столь же репрезентативны, как и прогрессирующие TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$), в соотношении с клиническими проявлениями, эндоскопическими и гистологическими исследованиями.

INTRODUCERE

Boala celiacă (BC) este o patologie determinată de intoleranța la gluten și proteinele înrudite (grâu, orz, secară și ovăz), la persoanele susceptibile genetic [1]. Prevalența globală a bolii celiace este cuprinsă între 0,7% și 1,4%, în funcție de vârstă, sex și locația geografică. În Europa, prevalența acesteia este de 0,8% [2]. Indicatorii epidemiologici privind incidența și prevalența bolii celiace, atât la copii, cât și adulții din Republica Moldova, cu regret, nu sunt raportați de către Centrul Național de Management în Sănătate, aceste entități nosologice nefiind înregistrate [1].

Însă, de trei decenii (1992), în premieră, în Republica Moldova, în cadrul IMSP IMȘIC, secția Gastroenterologie și hepatologie a fost implementat screening-ul serologic (anticorpii anti-transglutaminază), examenul endoscopic și histologic al bolii celiace, la copii din grupul de risc. Criterii de diagnostic actuale, până și în prezent. Totodată, boala celiacă, prin ordin al Ministerului Sănătății (Ordin nr. 13/71/41, din 28.01.2013 „Cu privire la aprobarea criteriilor de determinare a dizabilității la copii în vârstă de până la 18 ani”) a fost catalogată ca o dizabilitate determinându-se *grad sever*, pentru forma refractară și *grad accentuat*, pentru celelalte forme.

Remarcăm că, boala celiacă, pentru specialiștii gastroenterologi, ai IMSP IMȘIC a fost și este o provocare continuă, una din cercetări a vizat evaluarea criteriilor clinice sugestive de vârstă și interconexiunea acestora

cu examenul serologic, endoscopic și histologic, pentru diagnosticul precoce neinvaziv al bolii celiace la copii. Cercetarea a remarcat o creștere a incidenței cazurilor de boală celiacă, înregistrând o pondere de 3 cazuri în anul 2010, iar în 2016 s-a atins deja cota de 19 cazuri [1]. Deși, ponderea patologiei ar părea minoră, totuși boala celiacă rămâne a fi o problemă a sănătății publice, atât pentru medici, prin polimorfismul clinic și tergiversarea stabilirii diagnosticului, cât și pentru pacienți, care necesită aderența la un regim alimentar restrictiv pe durata întregii vieți.

Polimorfismul clinic al BC constituie o enigmă pentru specialiști, fiind denumită de unii clinicieni și „patologie-cameleon” [3]. În trecut, boala celiacă era considerată o patologie rară, care afectează exclusiv sugarii și se manifestă cu diaree, retard fizic și distensie abdominală. Însă pe parcursul ultimilor ani, patologia a suportat metamorfoze, devenind o maladie sistemică ce afectează toate categoriile de vârstă, iar tabloul clinic este definit preponderent prin manifestări clinice extraintestinale, descrise de multiple studii [1]. Din cauza expresiei atipice a bolii, pe parcursul ultimilor decenii a crescut vârsta medie de diagnostic, estimată de la 2 ani la 6-9 ani în țările dezvoltate [4].

Ținem să menționăm, că nu doar tabloul clinic a suferit o metamorfoză, conform recentelor recomandări, examenul histologic este abrogat ca „standardul de aur” în definitivarea diagnosticului de boală celiacă, deoarece valorile crescute a TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$) exclude

necesitatea examenului endoscopic și histologic, pentru confirmarea diagnosticului [5].

În prezent se vehiculează ideea cum că, pe lângă fiecare copil diagnosticat cu boala celiacă, există în medie alți 7 copii nediagnosticsați [4]. Din aceste considerente, este primordial, că specialiștii gastroenterologi, din cadrul IMSP IMȘiC, secția Gastroenterologie și hepatologie au elaborat recomandări practice etapizate, pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al bolii celiace la copii. Pentru asistența medicală primară (medicul de familie, medicul-pediatru și gastroenterologul-pediatru) este important valorificarea recomandărilor Protocolului clinic național „Boala celiacă la copil”, la fel elaborat de aceiași specialiști. Aprecierea dezvoltării fizice a copilului și depistarea timpurie a declinului curbei de creștere, evidențierea grupurilor de risc și direcționarea la specialistul gastroenterolog-pediatru. Iar în cazul, pacienților cu diagnosticul de boală celiacă, se recomandă oferirea suportului psihologic și consiliere continuă acordate pacienților și familiilor acestora, pentru depistarea și înlăturarea deficiențelor în respectarea regimului fără gluten. Pentru asistența medicală specializată, de nivel terțiar (gastroenterolog-pediatru) este esențial evaluarea individuală clinică și paraclinică multidisciplinară a copiilor din grupele de risc, suplinită cu teste serologice specifice (anticorpii anti-transglutaminază de clasa IgA și clasa IgG) și corelată cu examenul endoscopic, la necesitate histologic. Iar, aderarea la dieta fără gluten, ce induce ameliorare clinică și diminuarea titrelor serologice, necesită monitorizare multidisciplinară continuă. La nivel național se recomandă elaborarea și implementarea Programului Național de Management pentru boala celiacă și Elaborarea Registrului Național de Stat pentru boala celiacă la copii. Considerăm, că stabilirea timpurie a diagnosticului de boala celiacă, precum și monitorizarea adecvată, rațională și importantă continuă ar fi posibilă doar în cazul direcționării pacienților, la nivelul terțiar. Deoarece, este primordial, ca pacientul să fie diagnosticat corect și precoce, atât clinic, serologic și histologic (la necesitate), precum și monitorizat multidisciplinar, deziderate ușor realizabile, doar în cadrul IMSP IMȘiC, luând în considerație colaborarea fructuoasă între secția Gastroenterologie și Departamentul Consultativ Specializat Integrat. Toate aceste recomandări etapizate au fost fundamentate pe propunerile, obiectivele trasate de forumurile internaționale. În pofida multiplelor studii, diagnosticul neinvaziv timpuriu al bolii celiace la copii rămâne o preocupare constantă a gastroenterologiei moderne. Astfel, pentru a facilita optimizarea oportună a managementului de diagnostic neinvaziv și precoce, a pacienților cu boală celiacă, ne-am propus să delimităm particularitățile clinice sugestive de vârstă, corelate cu nivelurile de TGA-IgA, examenul endoscopic și histologic.

Scopul studiului estimarea corelației dintre nivelurile de anticorpi transglutaminază IgA și examenul endoscopic, histologic la copiii diagnosticați cu boala celiacă.

MATERIAL ȘI METODE

Cercetarea a fost realizată în cadrul secției de Gastroenterologie și hepatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului, sub egida șefului secției, prof. univ. Ion Mihu, cu aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării al IMSP Institutul Mamei și Copilului, precum și cu acordul informat, semnat la includerea în studiu de către reprezentantul legal al fiecărui pacient. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor cercetării au fost analizate criteriile clinice sugestive de vârstă și interconexiunea acestora cu nivelurile de TGA-IgA și cel histologic, pentru diagnosticul precoce neinvaziv al bolii celiace la copii.

În studiu au fost înrolați 40 de copii cu boală celiacă, dintre care 20 pacienți (lotul A), cu nivelurile de TGA-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$) și 20 pacienți (lotul B) cu nivelurile de TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$).

Criterii de includere în studiu au fost:

- copii cu vârsta mai mare de 2 ani;
- pacienți cu diagnosticul de boală celiacă, confirmat prin criterii clinice, serologice, endoscopice și histologice;
- semnarea consimțământului informat.

Criteriile de excludere:

- copii cu vârsta până la 2 ani;
- refuzul părinților sau tutorelui legitim al pacientului de a efectua examinările necesare din studiu.

Copiii incluși în cercetare au fost supuși anchetării pentru colectarea datelor generale și anamnestice, au fost efectuate teste de laborator generale și specifice, examinări instrumentale, care au inclus și examenul endoscopic superior, cu prelevarea biopsiei.

Testele serologice specifice (TGA-IgA și G) au fost determinate prin metoda analizei imunofermentative, efectuate în laboratorul imunologic al IMSP Institutul Mamei și Copilului, iar interpretarea rezultatelor obținute s-a efectuat conform standardelor aprobate. Examenul endoscopic superior (fibroesofagogastroduodenoscopia) ne-a permis vizualizarea mucoasei tractului gastrointestinal, aprecierea lipsei sau prezenței modificărilor și colectarea biopsiei, fiind efectuat în secția de diagnostic funcțional a IMSP Institutul Mamei și Copilului. Examenul morfologic a fost realizat în cadrul secției de morfopatologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului (șef secție Virgil Petrovici, dr.șt. med.).

REZULTATE

Vârsta medie de debut al manifestărilor clinice la pacienții cu boală celiacă a constituit ~ 4 ani ($45,41 \pm 4,56$ luni), iar vârsta medie de stabilire a diagnosticului clinic a fost de ~ 7 ani ($86,09 \pm 7,15$ luni), astfel, durata medie de stabilire a diagnosticului a constituit ~ 3 ani ($40,67 \pm 3,45$ luni). Printre motivele acestei tergiversări în diagnosticare, probabil, pot fi: prezentarea atipică a bolii celiace, cu predominarea manifestărilor extrain-

testinale, adresabilitatea tardivă. Conform repartizării după sex (masculin/feminin), în eșantionul copiilor cu boală celiacă au predominat fetele cu 62,07%, băieții constituind, respectiv, 37,93%.

Forma tipică a fost apreciată în 33,33% cazuri, la preșcolari și forma atipică – în 66,67%, la școlarii mici și cei mari. Astfel, dintre manifestările clinice studiate s-au evidențiat: durerile abdominale 73,62%, diminuarea poftei de mâncare 84,43%, retardul ponderal 71,82%, retardul statural 59,46%, distensia abdominală 41,7%,

scaunul neformat 33,38%, vome unice 31,03%, meteorism 30,5%. Figura 1 redă distribuția manifestărilor clinice digestive, în funcție de vârstă.

Conform caracteristicilor scaunului, la copiii au predominat scaunele formate – la 56,9%, iar scaune nefermentate au fost prezente la 39,66% copii, de constituție terciiformă – la 32,76% și lichidă – la 10,34% copii. Scaun păstos s-a observat la 22,41% copii și voluminos – la 15,52%. După numărul de scaune au predominat 1-2 scaune/zi la 53,54% copii, 3-4 scaune/zi au prezentat 34,48% copii.

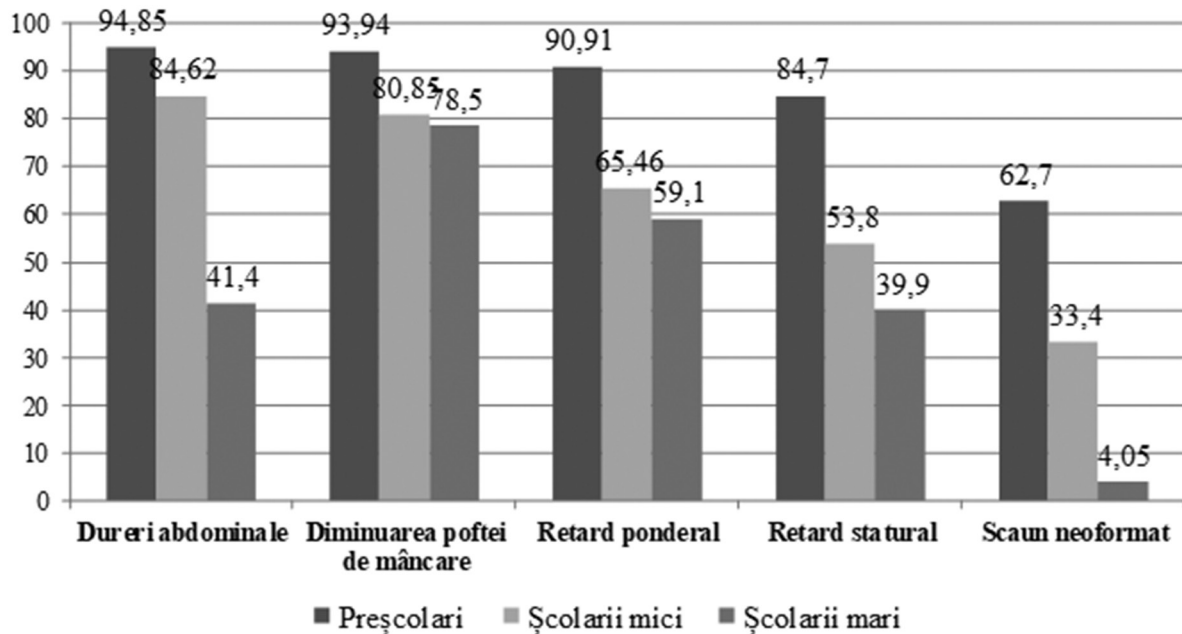


Figura 1. Manifestările clinice digestive, în funcție de vârstă (%).

Retardul fizic a fost apreciat prin efectuarea radiografiei radiocarpale (vârsta osoasă), care a semnalat o diferență între vârsta medie biologică și cea osoasă, în special la copiii mari cu boală celiacă, constituind ~2 ani (21,62±2,25 luni). În baza studiului s-a determinat că la copiii cu boală celiacă, odată cu creșterea, progresează și diferența dintre vârsta biologică și cea osoasă, la preșcolari această diferență a constituit ~1 an (14,88±1,54 luni), iar la copilul mare deja se înregistrează cifra de ~3 ani (36,42±7,42 luni).

Manifestările extradiigestive la copiii cu boală celiacă au fost prezente în 66,38% cazuri, dintre care la 25% copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41,38% pacienți – două sau mai multe manifestări. Au predominat

manifestările hematologice, anemie refractară 46,8%, mucocutanate – 39,66%, endocrinologice 34,2%, manifestări articulare – 12,07%, erupție dentară tardivă, după 1 an – 9,08%, oftalmologice (șalazioane recidivante) 4% (Figura 2).

Manifestările mucocutanate: la preșcolari au predominant dermatita atopică în 33,33% cazuri, la școlarii mici – stomatita recidivantă – la 30,77% copii, iar la școlarii mari – fisurile mucoaselor – 25% copii, stomatita recidivantă – 16,67% și alopecia – 16,67% cazuri.

Manifestările endocrinologice s-au evidențiat la școlarii mari, fiind caracterizate prin pubertate întârziată la 33,33% copii și nanism izolat la 8,33%, de asemenea, au fost înregistrate 1,72% cazuri cu diabet zaharat tip I. Pentru a aprecia pragul optim în nivelul TGA-IgA, pentru diagnosticul neinvaziv și precoce la pacienții cu boală celiacă, ne-am propus stratificarea acestora, în dependență de forma clinică. Astfel, pacienții cu forma tipică a bolii au prezentat o valoare medie a TGA-IgA de 50,50±10,71 U/ml și IgG de 35,1±12,70 U/ml, iar în forma atipică, aceste valori au constituit 107,7±10,46 U/ml și, respectiv, 43,2±6,48 U/ml (N < 10 U/ml).

Conform recomandărilor internaționale, valoarea TTG-IgA, este criteriul de laborator esențial de la care inițiază etapele de diagnostic a bolii celiace. ESPGHAN,

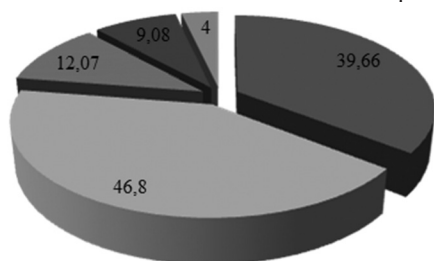


Figura 2. Manifestările clinice extraintestinale, în funcție de vârstă (%).

2020 stipulează nivelul TGA-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$), însă în studiul dat ne-am propus de-a diminua acest prag până la TGA-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$), pentru minimalizarea ulterioară a ponderei diagnosticului invaziv, prin examen endoscopic și histologic.

Astfel, atât în forma tipică, cât și atipică predomină creșterea TTG-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$) în 69,32% cazuri, comparativ cu avansarea de TTG-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$) în 30,67% (Tabelul 1).

Anticorpii	Forma tipică	Forma atipică	Total
TTG-IgA	%	%	%
- $\geq 50 \text{ U/L}$	81,82	56,83	69,32
- $\geq 100 \text{ U/L}$	18,18	43,17	30,67

Tabelul 1. Valoarea TTG-IgA ($N < 10 \text{ U/ml}$), în funcție de forma clinică a bolii celiace.

Examenul endoscopic superior a consemnat diverse leziuni la copiii cu boală celiacă: mucoasă eritematoasă – 86,21% copii, mucoasă hiperplazică – 39,66% pacienți, dezorganizarea rețelei vasculare – 10,34% cazuri, mucoasă palidă – 1,72% cazuri.

Examenul histologic a reliefat particularitățile arhitectonice și morfofuncționale ale mucoasei duodenale și jejunale, în funcție de locul de colectare a biopsiei și de subloturile de vârstă a copiilor cu boală celiacă, în raport cu particularitățile de normă convențională. Structurile vilozitare au manifestat modificări de formă, volum, variații ale raportului dintre limfocitele intraepiteliale și enteriocite (LIE/Ec), precum și diverse grade de atrofie. În studiul dat au fost incluși pacienții cu modificări morfologice tip Marsh 3. În acest stadiu, explorările histologice au relevat particularități de deformare și aplatizare a mucoasei, distructive infiltrativ-celulare și în divers raport proliferativ-epiteliale (Figurile 3-8), totodată constatându-se și diverse variații în funcție de caracteristicile morfologiei privind raportul vilozitate/criptă, densitatea populației în lamina mucosală și la nivelul învelișului epitelial.

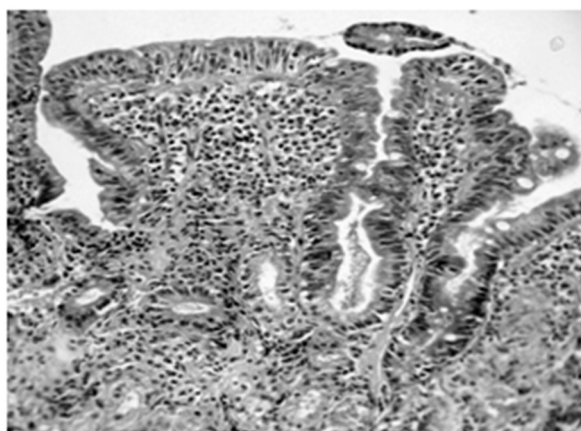


Fig. 3. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3a:
subatrofia sau atrofia ușoară a vilozităților,
 $\times 75$, colorație H&E

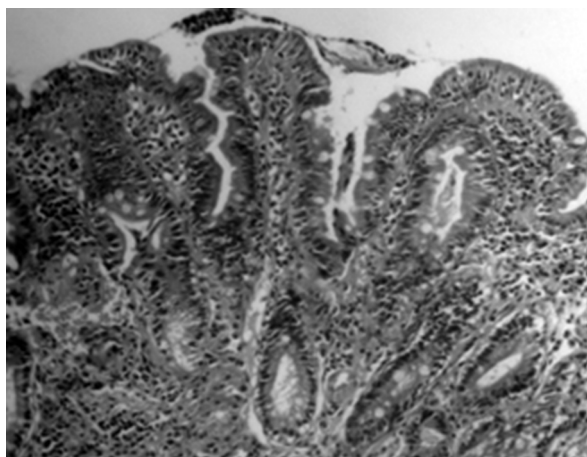


Fig. 4. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3a:
atrofie ușoară a vilozităților,
infiltrație difuză,
procese proliferative vilozitate/criptă,
 $\times 75$, colorație H&E

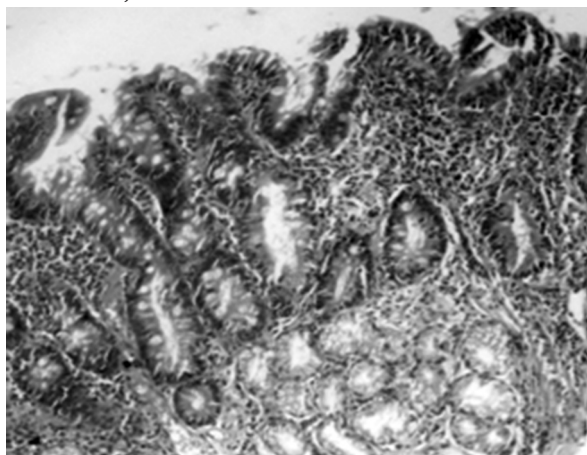


Fig. 5. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3b:
atrofie moderată a vilozităților,
infiltrație difuză,
procese proliferative vilozitate/criptă,
 $\times 75$, colorație H&E

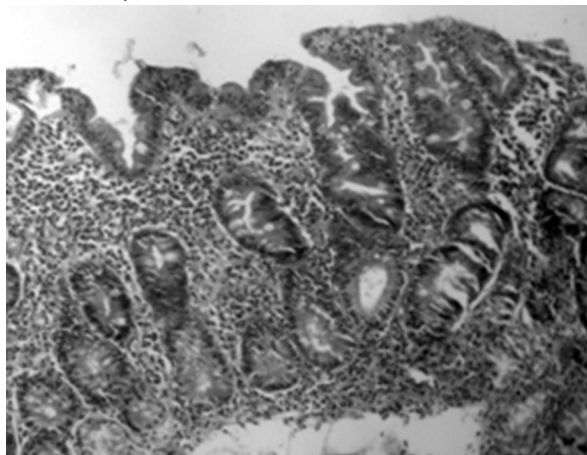


Fig. 6. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3b:
atrofie moderată a vilozităților,
infiltrație difuză,
procese proliferative vilozitate/criptă,
 $\times 75$, colorație H&E

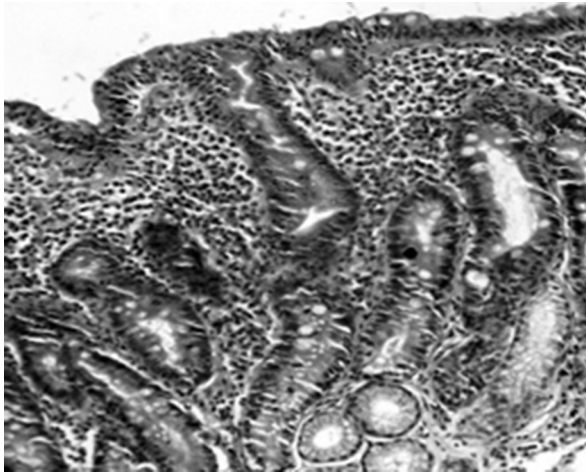


Fig. 7. Mucoasa duodenului în stadiul Marsh 3c:
atrofie totală a vilozităților,
infiltrație difuză,
procese proliferative vilozitate/criptă,
×75, colorație H&E

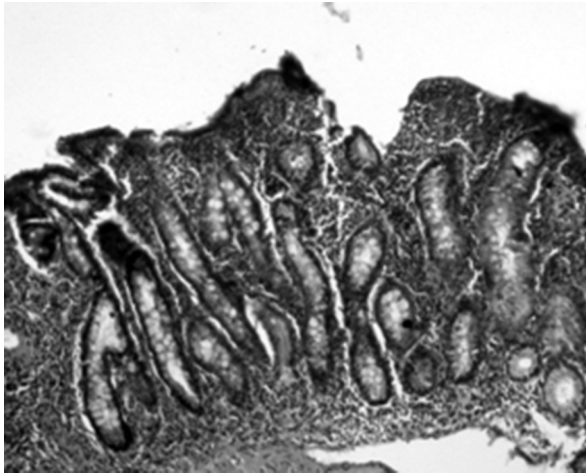


Fig. 8. Mucoasa jejunului în stadiul Marsh 3c:
atrofie totală a vilozităților,
infiltrație difuză,
procese proliferative vilozitate/criptă,
×75, colorație H&E

Astfel, modificările patologice atestate în cadrul prezenței atrofiei mucoasei relevante clasificării Marsh 3, în trei substadii, au permis o reflectare mai detaliată a morfologiei prezente în acest stadiu. Așadar, stadiul Marsh 3a a constituit 27 (67,5%) cazuri, Marsh 3b – 10 (25%), Marsh 3c – 3 (7,5%) cazuri.

Ținem să evidențiem, că stadiul Marsh 3c s-a evidențiat printr-o atrofie marcantă, totală a vilozităților, devenind

Anticorpii	Forma tipică	Forma atipică	Total
TTG-IgA	%	%	%
- ≥ 50 U/L	81,82	56,83	69,32
- ≥ 100 U/L	18,18	43,17	30,67
Ex. histologic	%	%	%
Marsh 3a	85	50	67,5
Marsh 3b	15	35	25
Marsh 3c	0	15	7,5

Tabelul 2. Valoarea TTG-IgA ($N < 10U/ml$) și leziunile morfologice (stadiul Marsh3), în dependență de forma clinică.

cu predilecție plată, doar la copiii cu vârsta cuprinsă între 14 și 17 ani (Figurile 7-8).

Remarcăm faptul că, în rezultatul analizei morfologice, în raport cu valorile TTG-IgA, putem reitera, că creșterea nivelului TTG-IgA ($\geq 5xULN$) este, la fel, de reprezentativ ca avansarea de ≥ 10 ori a TTG-IgA, pentru stabilirea diagnosticului de boală celiacă, fără examen endoscopic, histologic (Tabelul 2).

DISCUȚII

Boala celiacă reprezintă o patologie cu deficiențe esențiale în stabilirea timpurie a diagnosticului. Odată cu creșterea copilului, recunoașterea patologiei este mai dificilă, ca urmare stabilirea diagnosticului este mult prea tardivă, ceea ce se răsfrânge negativ asupra creșterii și dezvoltării copilului.

Aspectele clinice clasice ale bolii celiace, publicate în anii 1990, nu mai prezintă valoare aplicativă în cazul bolii celiace contemporane. Expresia clinică poate fi extrem de variată, simptomele clinice pot fi absente sau subtile, în prezent nicio manifestare nu este patognomonică; astfel, pentru stabilirea diagnosticului este necesar un grad crescut de suspiciune, cooperarea familiei și un examen clinic și paraclinic multidisciplinar. Forma tipică a fost apreciată în 33,33% cazuri, la preșcolari și forma atipică – în 66,67%, la școlarii mici și cei mari. Astfel, dintre manifestările clinice studiate s-au evidențiat: durerile abdominale 73,62%, diminuarea poftei de mâncare 84,43%, retardul ponderal 71,82%, retardul statural 59,46%, distensia abdominală 41,7%, scaunul neformat 33,38%, vome unice 31,03%, meteorism 30,5%.

Manifestările extradigestive la copiii cu boală celiacă au fost prezente în 66,38% cazuri, dintre care la 25% copii a fost desemnată doar o manifestare, iar la 41,38% pacienți – două sau mai multe manifestări. Au predominat manifestările hematologice, anemie refractară 46,8%, mucocutanate – 39,66%, endocrinologice 34,2%, manifestări articulare – 12,07%, erupție dentară tardivă, după 1 an – 9,08%, oftalmologice (șalazioane recidivante) 4%.

Astfel, atât în forma tipică, cât și atipică predomină creșterea TTG-IgA ($\geq 5xULN$) în 69,32% cazuri, comparativ cu avansarea de TTG-IgA ($\geq 10xULN$) în 30,67%.

Examenul endoscopic superior a consemnat diverse leziuni la copiii cu boală celiacă: mucoasă eritematoasă – 86,21% copii, mucoasă hiperplazică – 39,66% pacienți, dezorganizarea rețelei vasculare – 10,34% cazuri, mucoasă palidă – 1,72% cazuri.

Examenul histologic, în raport cu valorile TTG-IgA, a remarcat că creșterea nivelului TTG-IgA ($\geq 5xULN$) este, la fel, de reprezentativ ca avansarea de ≥ 10 ori a TTG-IgA, au relevat particularități de deformare și aplatizare a mucoasei, distructive infiltrativ-celulare și în divers raport proliferativ-epiteliale.

Examinarea complexă a pacienților, în special la nivelul asistenței medicale primare și direcționarea inopinată, a cazurilor suspecte, la asistența medicală specializată de ambulator (IMSP Departamentul Consultativ Specializat Integrat), suplinită cu screening serologic și secția Gastroenterologie și hepatologie (IMSP IMȘIC), ar permite evitarea lacunelor în diagnosticul precoce al bolii celiace la copii.

CONCLUZII

Valorile majorate ale TTG-IgA ($\geq 5 \times \text{ULN}$) sunt, la fel, de reprezentative ca avansarea TTG-IgA ($\geq 10 \times \text{ULN}$), în raport cu manifestările clinice, examenul endoscopic și histologic. Astfel, utilizarea unui sistem de scorificare a nivelurilor majorate ale TTG-IgA poate facilita identificarea de corelații semnificative, relevante, între titurile serologice și examenul endoscopic, histologic, la copii cu boala celiacă.

Iar, Instituția Medico-Sanitară Publică Institutul Mamei și Copilului (IMSP IMȘIC) este unica instituție de vârf, de nivelul III (terțiar) care poate asigura toate etapele managementului de diagnostic neinvaziv și precoce, conform liniilor directoare actuale (ESPGHAN, 2020) a pacienților cu boala celiacă, de la examen clinic multidisciplinar, la screening serologic și examen endosco-

pic, histologic (la necesitate), precum și monitorizarea ulterioară a acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. Clichici Diana. Evaluarea particularităților clinice, serologice și morfologice în diagnosticul precoce al bolii celiace la copii. Teză de doctor în științe medicale, 2018. CZU: [616.341-008.1-056.3-07-053.2+615.874.2] (043.2)
2. Singh P, Arora P, Strand TA et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(6):823-836. e2.
3. Umberto V; Giacomo C.; Vincenzo S. et al. The changing clinical profile of celiac disease: a 15-year experience (1998-2012) in an Italian referral center. In: *BMC Gastroenterol.*, 2014; nr. 14, p. 194.
4. Cecilia M.; GianVincenzo Z.; Dario D. et al. Celiac disease in children. In: *International journal of digestive diseases*, 2015, vol. 1, p. 1-7.
5. New Guidelines for the Diagnosis of Paediatric Coeliac Disease. ESPGHAN, 2020. https://www.espghan.org/knowledge-center/publications/Clinical-Advice-Guides/2020_New_Guidelines_for_the_Diagnosis_of_Paediatric_Coeliac_Disease

ȘCIUCA SVETLANA, CONICA CORINA, SELEVESTRU RODICA,
DIANA ROTARU-COJOCARI, BOZADJI VEACESLAV

CARACTERISTICI ALE AFECTĂRII BRONHOPULMONARE LA COPII CU INFECȚIE COVID-19

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie
²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

CHARACTERISTICS OF BRONCHOPULMONARY INVOLVEMENT IN CHILDREN WITH COVID-19 INFECTION

Introduction: The respiratory system in children is the most affected and vulnerable in the COVID-19 infection. The clinical spectrum of COVID-19 ranges from asymptomatic infection with mild respiratory tract symptoms to severe pneumonia with acute respiratory distress syndrome and multiorgan dysfunction

Aim: Evaluation of the characteristics of bronchopulmonary involvement in children with COVID-19 infection.

Material and methods: The article is a prospective study of clinical manifestations in 65 children admitted to the Department of Infectious Diseases COVID-19 of the Institute of Mother and Child, divided into 5 age groups. Research data were statistically processed using Microsoft Excel 2016 and Epi Info.

Results: The higher frequency of SARS-COV-2 infection was found in children up to one year. The clinical picture is characterized by such manifestations from the respiratory system as cough, shortness of breath and cyanosis, the latter is typical for newborns. Every second child has catarrhal respiratory phenomena (50%), cough and cyanosis in 66.1% of cases of COVID-19 infection.

Conclusions: Children suffer from the disease with a predominance of moderate forms, in 60% of cases. The clinical picture of COVID-19 infection is dominated by respiratory manifestations.

Keywords: COVID-19, clinical manifestations, children

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ БРОНХОЛЕГОЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ У ДЕТЕЙ С ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Введение: Дыхательная система у детей является наиболее пораженной и уязвимой при инфекции COVID-19. Клинический спектр COVID-19 варьируется от бессимптомной инфекции с легкими симптомами респираторного тракта до тяжелой пневмонии с острым респираторным дистресс-синдромом и полиорганной дисфункцией.

Цель: Оценка особенностей бронхолегочного поражения у детей с инфекцией COVID-19.

Материал и методы: Статья представляет собой проспективное исследование клинических проявлений у 65 детей, госпитализированных в отделение инфекционных заболеваний COVID-19 Института матери и ребенка, распределенных по 5 группам по возрасту. Данные исследований статистически обработаны с использованием программ Microsoft Excel 2016 и Epi Info.

Результаты: Более высокая частота инфекции SARS-COV-2 выявлена у детей до года. Клиническая картина характеризуется такими проявлениями со стороны дыхательной системы, как кашель, одышка, тираж и цианоз, последний характерен для новорожденных. У каждого второго ребенка отмечаются катаральные респираторные явления (50%), кашель и цианоз у 66,1% детей, тираж груди в 32,1% случаев заражения COVID-19.

Выводы: Дети переносят заболевание с преобладанием среднетяжелых форм, в 60% случаев. В клинической картине COVID-19 инфекции преобладают респираторные проявления.

Ключевые слова: COVID-19, клинические проявления, дети

INTRODUCERE

Sfârșitul anului 2019 a fost marcat de un nou coronavirus, care s-a răspândit rapid în întreaga lume, provocând o pandemie globală [8]. Virusul a fost desemnat de sindromul respirator acut sever coronavirus 2 (SARS-CoV-2) și boala pe care a provocat-o infecția coronavirus 2019 (COVID-19). Impactul pandemiei a fost resimțit de întreaga societate, având consecințe devastatoare.

Spectrul clinic al COVID-19 variază de la infecție asimptomatică la simptome ușoare ale tractului respirator până la pneumonie severă cu sindrom de detresă respiratorie acută și disfuncție multiorganica[3]. Conform datelor din literatură, copiii ce suferă de COVID-19 par să aibă o evoluție clinică mai blândă în comparație cu adulții, iar rapoartele de decese sunt rare. Cu toate acestea, populația pediatrică poate juca un rol major în răspândirea comunitară a SARS-CoV-2 [13].

Unele mecanisme vasculare, imunologice și moleculare explică gradele variabile de severitate sau manifestările atipice în comparație cu adulții și, în consecință, unele diferențe de diagnostic, tratament și managementul bolii [5]. Datele recente a studiilor sugerează că receptorul celular al enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2) și protează serică transmembranară 2 (TMPRSS2), care permit virusului să intre în celule și ulterior să fie distribuit în tesuturi și organe, diferă la copii și la adulți. Receptorii ACE2 la copii prezintă structură, concentrație și capacitate diferită de a se conecta cu virusul[7].

Procesele imune la copii la fel pot influența evoluția și severitatea infecției. Imunitatea înăscută, dominată de celulele natural killer și un număr mai mare de limfocite B și T observată la copii poate preveni un răspuns inflamator excesiv, conferind o evoluție mai puțin severă a bolii. În acest fel, o altă cale potențială care poate oferi beneficii clinice este pregătirea imunologică constantă, secundară expunerii frecvente la vaccinuri pentru copilărie timpurie, inclusiv imunizarea împotriva HiB și pneumococ[9].

Tabloul clinic la copii cu COVID-19 este variat și diferă în dependență de vârstă și gravitatea bolii. Cele mai des întâlnite simptome au fost febră, tuse sau dispnee, raportate la $\geq 60\%$ dintre copii și adolescenți[10]. Mialgia, durerea în gât și cefaleea au fost raportate mai frecvent la copiii cu vârsta ≥ 10 ani decât la copiii mai mici (aproximativ 30 până la 40% față de 10 până la 15%). Pierderea mirosului sau a gustului a fost, de asemenea, întâlnită mai frecvent în rândul copiilor mai mari (aproximativ 10 față de 1 la sută) [3]. Simptomele gastrointestinale așa ca greață, vomă, diaree, durerile abdominale sunt cel mai des întâlnite, și pot apărea însoțite sau nu de simptome respiratorii[11].

Diagnosticul etiologic al infecției COVID-19 are la bază testarea materialului genetic prin tehnici PCR, pentru identificarea ARN-ului viral[4]. Investigațiile imagis-

tice, precum radiografia, tomografia computerizată și ultrasonografia cutiei toracice, au un loc de frunte în evaluarea stadiului bolii, a volumului afectării bronhopulmonare și deasemenea a complicațiilor aparute. Sensibilitatea cea mai mare în vizualizarea leziunilor pulmonare o deține tomografia computerizată a toracelui, 86%, urmată mai apoi de radiografia cutiei toracice, atingând valori de 59%[2].

Întrucât afectarea bronhopulmonară este primordială și cel mai des întâlnită la copii cu infecția COVID-19, ne-am propus în acest studiu să analizăm mai detaliat specificul bolii în populația pediatrică.

Scopul: Evaluarea caracteristicilor ale afectării bronhopulmonare la copii cu infecție COVID-19.

MATERIALE SI METODE

În cadrul cercetării a fost realizat un studiu de tip prospectiv, unde au fost incluși 65 de copii internați în secția Boli Infecțioase COVID-19 din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, în perioada cuprinsă între lunile februarie-iunie 2021. Eșantionul de studiu a fost distribuit conform vârstei: lotul I- copiii nou-născuți, lotul II- copiii sugari (1-12 luni), lotul III- antepreșcolari (1-3 ani), lotul IV- preșcolari (3-7 ani) și lotul V- copiii școlari (>7 ani). Vârsta medie a constituit $2,05 \pm 0,37$ ani (variații 1 zi - 17 ani). În studiu au fost studiați doar pacienți care au avut stabilit diagnosticul de infecție COVID-19 în baza pozitivării testelor de biologie moleculară și/sau teste rapide de depistare a antigenului SARS-CoV-2. Metodologia studiului a presupus estimarea manifestărilor clinice precum: debutul bolii, febră, slabiciuni generale, cefalee, congestive nazala, rinoree, tuse, cât și complicațiile apărute pe parcursul bolii. Deasemenea au fost luate în calcul datele hemoleucografice și imagistice. Radiografia cutiei toracice a fost realizată cu aparatul MobileArt X-Ray System MUX-10. Imaginile radiologice au fost descrise conform următorilor parametri: desen pulmonar, prezența infiltrațiilor, opacităților pneumonice sau inflamației interstițiale etc. Datele cercetării au fost procesate statistic prin intermediul programei Microsoft Excel 2016 și Epi Info. Rezultatele sunt exprimate prin valori medii \pm deviație standard pentru variabilele parametrice, iar pentru cele categoriale în procente.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

În urma studiului s-a observat o pondere înaltă în rândul sugarilor – 22 copii (33%: 95%CI 21,5-45,6) și câteva cazuri la copiii de vârstă școlară – 4 pacienți (6%: 95%CI 2,6-17,3). O frecvență uniformă s-a remarcat în lotul I (nou-născuții) – 12 copii (20%: 95%CI 10,2-30,3), lotul III (copiii cu vârsta 1-3 ani) – 13 (21%: 95%CI 11,2-32,3), lotul IV (preșcolarii) – 14 copii (22%: 95%CI 11,5-32,2) (Fig.1).

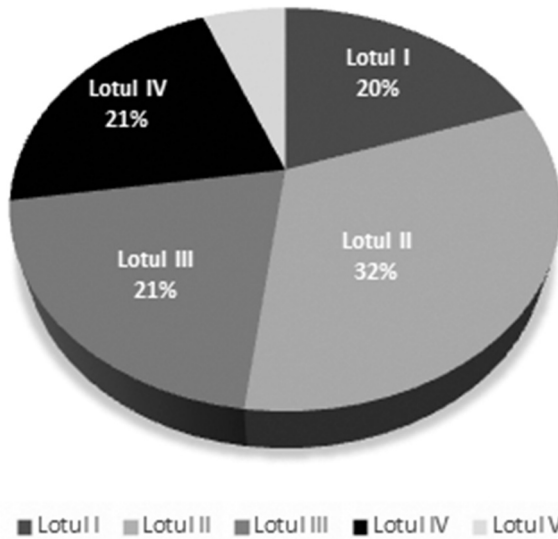


Figura 1. Frecvența cazurilor infecției COVID-19 la copii conform vârstei

Copiii mici, pînă la 1 an, sunt mai susceptibili de a face boala din cauza sistemului imun imatur cît și particularităților anatomice a tractului respirator (lumen îngust al căilor aeriene, imaturitatea mecanismelor locale de protecție, etc).

Datele din literatura [6] releva ca ambele sexe au declanșat infecția COVID-19 în mod egal. În urma studiului nostru, sexul feminin a predominat pînă la vârsta de un an. La copiii infectați de vîrstă școlară, prevalează sexul masculin, acest lucru se poate datora unor factori biologici[1].

De obicei, luând în considerație activitatea puțin variată a copiilor, aceștea sunt infectați preponderent în condiții casnice, de către membrii de familie. Acest fapt

este confirmat și în studiul nostru printr-un lot de 34 de copii (52%: 95%CI 40,20-65,76), care au fost confirmați COVID-19 pozitiv, în urma testării părinților.

Varietatea severității bolii diferă de la forme asimptomatice pînă la severe și forme critice de infecție. Majoritatea copiilor cu infecție COVID-19 prezintă forme medii a bolii[3]. Dintre cazurile de infecție COVID-19 confirmate prin teste de laborator, 12,9% au fost asimptomatice, 43,1% au avut simptome ușoare, 40,9% au avut simptome moderate și 2,9% au avut simptome severe sau boală critică.

Conform unui raport al Centrului Chinez pentru Controlul și Prevenirea Bolilor, din 44.500 de infecții confirmate, forma medie a fost raportată la 81%, forma severă (asociată cu dispnee, hipoxie sau implicare pulmonară mai mare de 50%) a fost raportată la 14% de cazuri, forma extrem de gravă cu insuficiență respiratorie grad II-III, șoc sau disfuncție multiorganică, a fost raportată în 5% cazuri [12].

Evoluția infecției cu virusul SARS-COV-2 la copiii incluși în studiu este acută și evoluează cu manifestări de o severitate moderată în $58 \pm 0,7\%$ cazuri. Simptomatologia clinică la copiii spitalizați a evoluat cu febră marcată, simptome generale cu sindrom toxiinfecțios, care au fost înregistrate cel mai frecvent la nou-născuți (59%: 95%CI 27,65-84,81) și copiii sugari (52,6%: 95%CI 29,75- 74,23). Sindromul febril a fost înregistrat în 48,5%: 95% CI 35,75-61,27, $\chi^2=3,18$, $p>0,5$, iar o stare de subfebrilitate – în 51,8%: 95%CI 38,73-64,25 cazuri de copii cu infecția COVID-19.

În studiul nostru manifestările respiratorii la copiii cu infecția SARS-CoV-2 sunt dominante (Fig.2). Semnele catarale respiratorii s-au constatat în 50%: 95%CI 37,20-62,74 cazuri, $\chi^2=3,48$, $p>0,3$. Tusea este un simptom

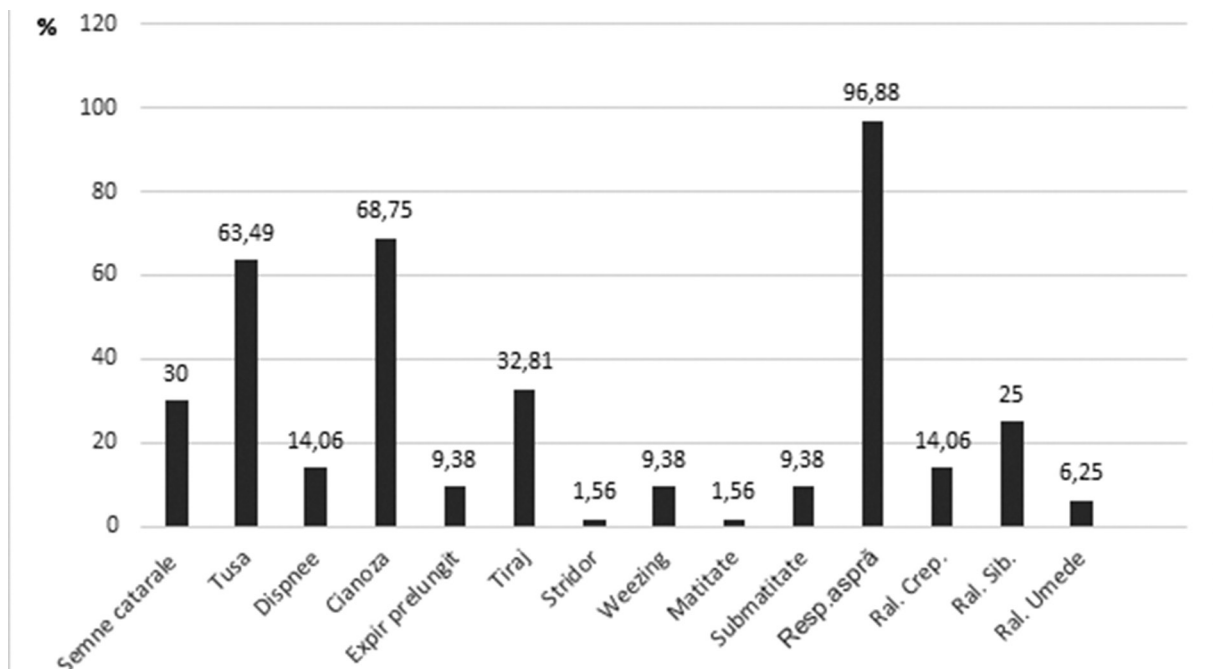


Figura 2. Frecvența manifestărilor clinice la copii cu infecția COVID-19

frecvent (63,4%: 95%CI 52,18-78,14) și s-a înregistrat preponderent la copiii preșcolari, $\chi^2=5,5$, $p>0,05$. Sindromul de tuse este cel mai frecvent simptom la copiii sugari, antepreșcolari și școlari, dar foarte rar întâlnit la copiii cu vârsta până la o lună.

Copiii spitalizați cu infecția COVID-19 prezentau cianoză moderată periorală și periorbitală (68,7%: 95%CI 83,08-99,39, $\chi^2=5,1$, $p>0,74$). Cianoză generalizată cu tegumente marmorate a caracterizat cazurile severe ale bolii (3,4%: 95%CI 0,61- 16,92). Cele mai multe cazuri cu simptome de cianoză s-au depistat la nou-născuții cu infecția SARS-CoV-2. Semnele de luptă respiratorie au fost predictibile pentru gravitatea insuficienței respiratorii la acești copii. Dispneea a fost percepută în 14,06%: 95%CI 6,38- 26,22 cazuri, iar tirajul cutiei toracice la fiecare al treilea copil (32,8%: 95%CI 20,29- 45,96) cu infecție COVID-19 din acest studiu de la IMSP IMC.

Cel mai frecvent simptom clinic prin evaluarea steto-acustică pulmonară este respirația aspră (97%: 95%CI 87,69-99,56). Zgomotele respiratorii patologice nu sunt caracteristice manifestărilor respiratorii în infecția COVID-19. Ralurile uscate sibilante se auscultă la fiecare al patrulea copil din studiu, raluri crepitante în 14%: 95%CI 6,38-26,22 cazuri, mai rar – raluri umede care s-au constatat în 6,25%: 95%CI 1,12-14,87 cazuri.

Un total de 4% dintre copiii cu infecția SARS-CoV-2 au avut valori de saturație a oxigenului (măsurate prin pulsoximetrie) medii egale cu $95,6\pm 0,25\%$ cu valorile minime de 90% și maxime de 98%. Este important de remarcat, că 11 copii (22%: 95%CI 11,5-36 cazuri) au necesitat suport respirator la mască și canule nazale. Raportate la vârsta copiilor cea mai mică saturație a O₂ s-a apreciat la copiii antepreșcolari (94,8 \pm 0,48%), ceilalți având o saturație mai mare de 95% (F stat=2,9, $p<0,04$). În urma studierii peliculelor radiologice, s-a observat că la toți copiii este prezentă infiltrație perivasculară și peribronșică asociată cu desen pulmonar accentuat, ceea ce confirmă etiologia virală. În 60% de cazuri a figurat inflamația interstițială de tip sticlă mată, iar infiltrațiile pneumonice în 40%, mai des la copiii sugari (43%: 95%CI, 21,9-66) și la copiii preșcolari (57%: 95%CI, 21,5-69,4) $\chi^2=0,43$, $p>0,05$.

CONCLUZII

Conform datelor studiului, s-a constatat frecvența mai mare a infecției SARS-COV-2 la copiii sugari. Populația pediatrică suportă boala cu predominanța formelor moderate, în 60% de cazuri. Debutul bolii este acut cu predominanța semnelor catarale respiratorii, sindromului febril și toxinfecțios. Tabloul clinic este caracterizat prin manifestări de afectarea a sistemului respirator – tusea, dispnee, tirajul toracic și cianoză, ultimele caracteristice pentru nou-născuți. Fiecare al doilea copil prezintă semne respiratorii catarale, tusea și cianoză la câte 66,1% copii, tirajul toracic în 32,1% cazuri de infecție COVID-19. Modificările radiologice sunt dominate

de inflamația interstițială de tip sticlă mată în 60% și infiltrații pneumonice în 40% cazuri, în special, la copiii sugari și preșcolari.

BIBLIOGRAFIE

1. CDC. Covid-19 Response Team. Coronavirus Disease 2019 in Children - United States, February 12-April 2, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020 Apr; 69(14):422-6
2. Gudumac E., Sciuca S., Ceban E. Esențialul în infecția Covid-19 la copii. Chișinău 2021. 405 p.
3. Jaime G Deville, Eunhyung Song, Christopher P Ouellette, COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. UpToDate, Sep 2022
4. Jeffrey P. Harrison B. Adam B. et al. COVID-19 Imaging: What We Know Now and What Remains Unknown, Radiology: Volume 299: Nr 3—June 2021, 299:E262-E279
5. Kaul D. An overview of coronaviruses including the SARS-2 coronavirus - Molecular biology, epidemiology and clinical implications. Curr Med Res Pract. 2020 Mar-Apr;10(2):54-64
6. Khoshnevisasl P. Sadeghzadeh M. Sadeghzadeh S. A Review of COVID-19 in Children. J Compr Ped. 2020 ; 11(3):e103780
7. Martins M. M., Prata-Barbosa A., et al. Clinical and laboratory characteristics of SARS-COV-2 infection in children and adolescents. Rev Paul Pediatr. 2021. 39: e2020231
8. Min Z, Jun C, Fu F, Shu Q, et al.. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. World J Pediatr. (2020) 16:240–6. 10.1007/s12519-020-00345-5
9. Rahimi B, Vesal A, Edalatifard M. Coronavirus and its effect on the respiratory system: is there any association between pneumonia and immune cells. J Fam Med Prim care. (2020) 30:4729–35. 10.4103/jfmpc.jfmpc_763_20
10. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020; 69:759
11. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. Aliment Pharmacol Ther 2020; 51:843
12. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA 2020; 323:1239
13. Yuanyuan Dong, Xi Mo, Yabin Hu, Xin Qi, Epidemiology of COVID-19 Among Children in China, Pediatrics (2020) 145 (6): e20200702

DIANA ROTARU-COJOCARI, VICTOR RASCOV, ȘCIUCA SVETLANA

ASPIRAȚIA DE CORPI STRĂINI LA COPII – CONSIDERAȚII CLINICO-EPIDEMIOLOGICE

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

REZUMAT

ASPIRAȚIA DE CORPI STRĂINI LA COPII — CONSIDERAȚII CLINICO-EPIDEMIOLOGICE

Scop. Analiza cazurilor de aspirații de corp străin la copiii asistați în secția endoscopie a Institutul Mamei și Copilului.

Material și metode. Studiul a inclus 156 copii internați într-o perioadă de 10 ani (2011-2020). Tuturor copiilor s-a efectuat bronhoscopie diagnostică-curativă cu extragerea corpului străin din arborele bronșic.

Rezultate. Sindromul de penetrație a fost constatat anamnestic în 103 cazuri (66,0%) de aspirații de corp străin. 1/3 pacienți s-au prezentat la spital în primele 3 zile de la incidentul de aspirație. Cele mai frecvente simptome la copiii cu corpi străini bronșici au fost tusea (100% cazuri), dispneea (94,2%) și wheezing-ul (61,5%).

Concluzii. Aspirația de corpi străini în căile respiratorii este relativ frecventă la copii, în special la vârsta 1-3 ani. Prezența sindromului de penetrație urmat de tuse, dispnee, wheezing este înalt sugestiv pentru stabilirea diagnosticului.

Gradul înalt de suspiciune clinică și istoricul bolii sunt esențiale în diagnosticul precoce a corpurilor străine traheo-bronșici. Întârzierea diagnosticului va conduce la tratamente inadecvate, internări repetate, spitalizări prelungite și riscuri de complicații.

Cuvinte chee: aspirate corp străin, bronhoscopie, copii

РЕЗЮМЕ

АСПИРАЦИЯ ИНОРОДНЫХ ТЕЛ У ДЕТЕЙ — КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Цель. Анализ случаев аспирации инородных тел в бронхиальное дерево у детей, наблюдаемых в отделение эндоскопии Института Матери и Ребенка.

Материалы и методы. В исследование были включены 156 детей, госпитализированных за 10-летний период (2011-2020 гг.). Всем детям выполнена лечебно-диагностическая бронхоскопия с извлечением инородного тела из бронхиального дерева.

Результаты. Синдром аспирации анамнестически выявлен в 103 случаях (66,0%) из всех аспирации в данной группе. 1/3 пациентов поступили в стационар в первые 3 дня после инцидента с аспирацией. Наиболее частыми симптомами у детей с аспирации инородных тел в бронхиальное дерево были кашель (100% случаев), одышка (94,2%) и хрипы (61,5%).

Выводы. Аспирация инородных тел в дыхательные пути относительно часто встречается у детей, особенно в возрасте 1-3 лет. Наличие пенетрирующего синдрома, сопровождающегося кашлем, одышкой, свистящими хрипами, улучшает диагностику. повышенная бдительность к клинической симптоматике и анамнез заболелания имеют важное значение для ранней диагностики трахеобронхиальных инородных тел. Задержка в постановке диагноза приведет к неадекватному лечению, повторным госпитализациям, длительным госпитализациям и риску осложнений.

Ключевые слова: аспирационное инородное тело, бронхоскопия, дети.

SUMMARY

ASPIRATION OF FOREIGN BODIES IN CHILDREN — CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL CONSIDERATIONS

Aim. Analysis of cases of foreign body aspiration in hospitalized children Endoscopy section of the Institute Mother and Child.

Material and methods. The study included 156 children hospitalised in a period of time 10 years (2011-2020). All children had bronchoscopy diagnostic-curative with the extraction of the foreign body from the bronchial tree.

Result. Penetration syndrome was observed anamnestic in 103 cases (66,0%) of foreign body aspirations. 1/3 patients went to the hospital in the first 3 days after the aspiration incident. The most common symptoms in children with bronchial foreign bodies were cough (100% of cases), dyspnea (94,2%) and wheezing (61,5%).

Conclusions. Aspiration of foreign bodies in the respiratory tract is relatively common in children, in especially at the age of 1-3. Presence of penetration syndrome followed by cough, dyspnea, wheezing is highly suggestive of diagnosis. The high degree of clinical suspicion and the history of the disease are essential in early diagnosis of foreign tracheobronchus bodies. Delay of diagnosis will lead to inadequate treatments, repeated admissions, prolonged hospitalization, and risks complicated.

Keywords: aspirated foreign body, bronchoscopy, children.

ACTUALITATE

Aspirația de corp străin reprezintă patrunderea accidentală prin faringe și laringe a unor obiecte sau elemente dure în căile respiratorii, care provoacă obstrucție de diferit grad. Aceasta poate duce la dificultăți de ventilație și oxigenare, rezultând astfel o morbiditate sau mortalitate semnificativă. Principala cauză a decesului a fost atribuită leziunii cerebrale hipoxic-ischemice.

Deși atât adulții, cât și copiii tind să inhaleze corpi străini, accidentul este mai frecvent la copii [63]. Factorii anatomici și fiziologici care contribuie la riscul ridicat de aspirație de corp străin la copii includ lipsa dinților molari, poziția înaltă a laringelui, coordonarea subdezvoltată a deglutiției și tendința de a vorbi și de a se juca în timpul alimentației [15, 24, 42]. Factorii de risc suplimentari la copiii mici sunt activitatea excesivă de mișcare și explorarea prin cavitatea bucală, supravegherea insuficientă, accesul la jucării cu elemente mici, precum și oferirea alimentelor nepotrivite, de exemplu, semințe de floarea soarelui, batoane de ciocolată cu fragmente de nuci [24].

Triada clasică, sufocare, tuse și wheezing, este prezentă doar la un procent mic de pacienți, cu toate acestea, o criză de sufocare este una dintre cele mai exacte indicații ale aspirației corpului străin, cu o sensibilitate de 96% și o specificitate de 76% [1, 20, 43, 49]. În cazurile în care episodul de penetrație nu a fost observat sau a fost ignorat, diagnosticul este destul de dificil. Provocarea cu care se confruntă medicii este diagnosticarea în timp util la pacienții care prezintă obstrucție parțială a căilor respiratorii, pentru a se asigura că corpul străin este îndepărtat în siguranță înainte de apariția oricărei complicații. Acest lucru se datorează faptului că tabloul clinic la acest grup de pacienți este foarte variabil [12,

45]. Simptomele și semnele prezente includ tuse, dispnee, respirație șuierătoare, cianoză și stridor, care pot imita o multitudine de alte boli [7, 34].

Complicațiile aspirației de corp străin, conform datelor din literatură, constituie 22-33%, acestea sunt infecții pulmonare recurente, atelectazie și bronșiectazie, colapsul pulmonar, leziunea cerebrală hipoxică. Un corp străin rămas în căile respiratorii pentru o perioadă lungă de timp se poate manifesta ca pneumonie sau astm bronșic, ceea ce prelungește procesul de diagnostic și aplicarea unui tratament adecvat [14]. Alte complicații ale îndepărtării întârziate a corpului străin care au fost raportate sunt țesutul de granulație bronșică, stenoza bronșică, fistula bronho-esofagiană și infecția fungică oportunistă [12, 16, 40, 45].

Pentru a preveni complicațiile, se recomandă diagnosticarea rapidă și extracția imediată a corpului străin [5, 26, 28, 50]. Standardul de aur actual al îndepărtării acestuia din căile respiratorii este prin bronhoscopie cu tub rigid, sub anestezie generală, care servește atât ca procedură diagnostică, cât și terapeutică [4, 9, 17, 21, 47, 59]. Bronhoscopia flexibilă, de asemenea, poate fi efectuată, având avantajele capacității de a îndepărta corpurile străine localizate periferic, cum ar fi în bronhia lobului superior drept, dar poate fi utilizată și după îndepărtarea corpului străin pentru a verifica dacă există fragmente restante în căile respiratorii distale [3, 31, 35, 45, 61]. Eșecul îndepărtării corpului străin sau lezarea căilor respiratorii poate necesita intervenție chirurgicală, toracotomie prin abord deschis sau endoscopic [2].

Trebuie să reținem că aspirația de corp străin este o urgență, iar în cazuri stabile, starea pacientului se poate agrava brusc, motiv pentru care trebuie stabilit un diagnostic rapid și trebuie aplicat un protocol terapeutic adecvat [10, 29, 50].

EPIDEMIOLOGIA CORPILOR STRĂINI ENDOBRONȘICI LA COPII

La nivel mondial, morbiditatea prin aspirație de corp străin la copii variază de la 10 la 20% [46]. Numai în Statele Unite, aspirația de corp străin a dus la mii de vizite la urgențe în fiecare an, reprezentând 5% din toate decesele accidentale la copiii sub vârsta de 4 ani, făcând astfel această problemă principala cauză a deceselor accidentale pentru acest grup de vârstă. Potrivit Consiliului Național de Siguranță, în 2016 rata de sufocare fatală la copiii americani cu vârsta sub 5 ani din populația generală a fost de 0,43 la 100.000. În ciuda gradului de conștientizare din ce în ce mai mare a acestei probleme, incidența pare a fi în creștere [11, 45].

De obicei, copiii de sex masculin cu vârsta mai mică de trei ani sunt expuși unui risc mai mare, explicându-se prin curiozitatea crescută a acestora [54].

Natura corpului străin aspirat, variază în funcție de zona geografică, mediu, cultură, precum și obiceiurile alimentare, diferite studii raportându-le pe cele organice ca fiind mai frecvente. În Republica Moldova, din câte se observă, predomină aspirațiile de corp străin vegetal, și anume semințe de floarea-soarelui și nuci [52]. Întârzierea diagnosticului și, respectiv, a tratamentului supune pacienții la un risc semnificativ mai mare de a dezvolta complicații atât în timpul procedurii bronhoscopice, cât și pe termen lung [24, 27]. Conform unui studiu retrospectiv, efectuat pe un eșantion de 210 copii diagnosticați tardiv, s-a determinat drept cauză principală neglijența părinților, constatată în 50% cazuri, de altfel, copiii cu vârsta de 1-3ani, cei care necesită supraveghere permanentă, sunt cel mai frecvent afectați, constituind peste 80% din pacienții cu aspirație de corp străin [18, 55]; diagnosticarea greșită la nivel de asistență medicală primară a fost determinată în 19% cazuri; radiografia toracică normală a dus în eroare la 14% din pacienți; lipsa simptomelor și semnelor tipice a fost descrisă la 12%; în 4% cazuri, diagnosticul a fost întârziat de o gestionare clinică greșită; iar 1% au constituit bronhoscopiile negative. În cadrul aceluiași studiu, s-a determinat incidența complicațiilor la copii diagnosticați între ziua a 4-a și a 7-a de 64%, între 15-30 zile aceasta a constituit 70%, iar la cei diagnosticați după 30 de zile, incidența complicațiilor a atins 95% [44].

ASPECTE PATOGENETICE LA DIFERITE ETAPE EVOLUTIVE ALE CORPILOR ENDOBRONȘICI

La baza modificărilor patogenetice provocate de aspirația de corp străin ar fi, pe de o parte, obstrucția mecanică parțială sau totală a lumenului bronșic, care duce la hipoventilație, pe de altă parte, acțiunea locală asupra mucoasei bronșice, care va produce reacție inflamatorie [43]. Cu toate acestea, evoluția va depinde de o serie de factori, cum ar fi localizarea corpului străin în tractul respirator, dimensiunea sa și mecanismul obstrucției,

natura acestuia, precum și de durata aflării în arborele traheobronșic [22, 51, 58].

Cea mai periculoasă localizare ar fi laringele și traheea, unde corpul străin poate bloca total fluxul de aer și în lipsa unui ajutor medical urgent, moartea poate surveni în 1-2 minute. Un corp străin balotant, poate atinge partea inferioară a coardelor vocale, ceea ce ar duce la un laringospasm imediat. Fixarea corpului străin la bifurcarea traheei (cu efect reflex inhibitor vagal) poate antrena decesul brusc. Un corp străin situat într-o bronhie principală sau segmentară, este, de asemenea, un pericol major în situația în care fixarea acestuia este prin mecanism de supapă, întrucât crește presiunea intratoracică, cu tulburări severe respiratorii, dar și circulatorii. Situarea corpului străin în bronhiile mai mici nu provoacă dereglări respiratorii evidente și nu influențează semnificativ starea copilului, dar în timp (zile, săptămâni, luni), în acest loc se dezvoltă un proces purulent, care poate duce la formarea bronșiectaziilor sau hemoragii pulmonare [6, 25].

Intensitatea procesului inflamator depinde atât de reactivitatea organismului, cât și de însuși corpul străin. Obiectele cu suprafață neregulată creează condiții prielnice pentru inflamație, pe acestea ușor se depune mucus, fibrină, pe când obiectele dure, cu suprafața netedă (metal, plastic), sunt mai blânde. Intensitatea reacțiilor inflamatorii depinde și de structura chimică a corpului străin, cel organic determinând complicații mai frecvent, având în vedere, că se supune proceselor de putrefacție, conține uleiuri care irită mucoasa, în plus, de cele mai multe ori este noncontrastant la radiografie și prezintă dificultăți la extracție. Totodată, un corp străin ascuțit poate produce leziuni mecanice cu creșterea riscului de a realiza perforații sau de a dezvolta granulații [32, 39, 48, 51].

TABLOU CLINIC

În mod convențional, după aspirație, apar trei faze clinice definite, după cum urmează. Prima fază (accidentul inițial) include tuse acută și severă, sufocare, cianoză și obstrucție probabilă a căilor respiratorii care urmează imediat aspirației unui corp străin. În a doua fază (faza asimptomatică), corpul străin se fixează și simptomele dispar. Această fază este confuză și provoacă întârziere în trimiterea pacientului către un medic, lipsă de atenție sau diagnostic de către medic și, în final, lipsa unui tratament adecvat. A treia fază (complicațiile) include obstrucție sau infecție care atrage o atenție reînnoită asupra prezenței corpului străin [25].

În practică, atacurile de sufocare și tusea sunt cele mai răspândite simptome clinice [1, 13, 20, 43, 56]. Anamneza bine condusă este esențială în această patologie, istoricul de sindrom de penetrație (acces brusc de tuse, sufocare, cianoză) fiind elementul cheie care ghidează diagnosticul pozitiv [19, 36, 37, 62]. În momentul examinării clinice, copilul se poate găsi într-un interval asimptomatic sau poate prezenta un anumit tablou clinic din multitudinea

de aspecte patologice pe care le implică prezența unui corp străin în arborele traheobronșic. Tabloul clinic poate pune în evidență tuse, wheezing, stridor, sindrom funcțional respirator, hipersonoritate sau matitate pulmonară, diminuarea murmurului vezicular, raluri sibilante și/sau subcrepitante sau suflu tubar [25, 30, 56].

Scop. Analiza cazurilor de aspirații de corp străin la copiii internați și asistați în Secția endoscopie a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a inclus 156 copii internați în Clinica de Pneumologie IMSP Institutul Mamei și Copilului, într-o perioadă de 10 ani (2011-2020). Acestor copii li s-a efectuat bronhoscopie diagnostică-curativă pentru aspirație de corp străin în căile respiratorii în Secția de Endoscopie (șef - Victor Rascov) cu utilizarea bronhoscopului rigid și al bronhoscopului flexibil.

Rezultate și discutii. Sindromul de penetrație a fost decelat anamnestic în 103 cazuri (66,0%) de aspirații de corp străin, însă doar o treime din acești pacienți s-au prezentat la spital în primele 3 zile de la incident. În aceste cazuri de adresabilitate precoce diagnosticul a fost ușor și rapid, practicându-se extracția corpilor străini prin bronhoscopie în termeni optimali.

Cele mai comune simptome întâlnite la copiii cu corpi străini bronșici au fost tusea, prezentă în 100% din cazuri, dispneea de diferit grad la 147 copii (94,2%) și wheezing-ul în 96 de cazuri (61,5%) (tabel).

Tabel. Semne clinice ale copiilor cu aspirație de corp străin

Simptom	Nr.cazuri	%	Simptom	Nr.cazuri	%
stridor	10	6,41	tuse	156	100
febră	65	41,66	wheezing	96	61,5
cianoză periorală	60	38,46	dispnee	147	94,2

La examenul fezical bronhopulmonar la copiii cu aspirații de corp străin s-a identificat un murmur vezicular diminuat în 75 cazuri (48,07%), raluri umede în 88 cazuri (56,41%), raluri sibilante în 111 cazuri (71,15%) și lipsa modificărilor stetoacustice au fost constatate în 4 cazuri (2,56%) [52].

Prezența sufocării bruște urmată de tuse severă la un copil în timp ce mănâncă sau se joacă este un indiciu specific și foarte important al probabilității de aspirație a unui corp străin. De asemenea, aspirația de corp străin trebuie întotdeauna luată în considerare la copiii cu simptomatologie respiratorie recurentă sau trenantă [25, 38, 41, 53, 58].

CONCLUZII

Aspirația de corpi străini în căile respiratorii este relativ frecventă la copii, în special la vârsta 1-3 ani. Prezența sindromului de penetrație urmat de tuse, dispnee, whe-

ezing este înalt sugestiv pentru stabilirea diagnosticului. Supravegherea copiilor mici de către adulți, precum și cultura alimentară sunt esențiale în reducerea incidenței acestei urgențe pediatrice. Gradul înalt de suspiciune clinică și anamneza bine condusă sunt esențiale în diagnosticarea precoce a corpilor străini traheobronșici. Întârzierea diagnosticului va conduce la tratamente inadecvate, internări repetate sau prelungirea spitalizării și chiar apariția complicațiilor imediate și la distanță.

BIBLIOGRAFIE

1. Ada's Medical Knowledge Team, Foreign Body Aspiration, January 8, 2020;
2. Asaf BB, Vijay CL, Bishnoi S, et al. Thoracoscopic foreign body removal and repair of bronchus intermedius following injury during failed bronchoscopic retrieval. Lung India 2017; 34 (02) 182-184
3. Aslan A, Topal E, Eyuboglu T, Unal Y. Which bronchoscopy procedure should be chosen for foreign body aspiration in children: Rigid, flexible or combined? Eur.Resp.J.2013;42:1244
4. Aydoğan LB, Tuncer U, Soylu L, Kiroğlu M, Ozsahinoglu C. Rigid bronchoscopy for the suspicion of foreign body in the airway. International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2006 May 1;70(5):823-8.
5. Ayed AK, Jafar AM, Owayed A. Foreign body aspiration in children: diagnosis and treatment. Pediatric surgery international. 2003 Aug;19(6):485-8.
6. Bao Y, Qu S, Li K. Investigation and Analysis of the Influence of Vegetative Tracheo-bronchial Foreign Body on Airflow Field. Appl. Bionics and Biomechan. 2022 Apr 28;2022.
7. Baram A, Kakamad FH, Bakir DA. Scarf pin-related hijab syndrome: A new name for an unusual type of foreign body aspiration. J. Intern. Med. Research. 2017 Dec;45(6):2078-84.
8. Behera G, Tripathy N, Maru YK, et al. Role of virtual bronchoscopy in children with a vegetable foreign body in the tracheobronchial tree. The Journal of Laryngology & Otology. 2014 Dec;128(12):1078-83.
9. Bizhga M, Sila S, Vevecka E. Flexible bronchoscopy for foreign bodies in children is a safe procedure?. European Respiratory Journal 2019 54: PA1053
10. Bogdanova V, Hristov I, Dobrudjanska N et al. Aspiration of foreign bodies in the respiratory tract in childhood. Pediatriya, vol. 57, no. 3, pp. 33-36, 2017.
11. Brkic F, Umihanic S, Altumbabic H, et al. Death as a consequence of foreign body aspiration in children. Medical Archives. 2018 Jun;72(3):220.
12. Cassol V, Pereira AM, Zorzela LM, Becker MM, Barreto SS. Foreign body in children's airways. Journal de Pneumologia. 2003;29:139-44.
13. Cataneo AJ, Cataneo DC, Ruiz RL. Management of tracheobronchial foreign body in children. Pediatric surgery international. 2008 Feb;24(2):151-6.

14. Chen X, Zhang C. Foreign body aspiration in children: Focus on the impact of delayed treatment. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2017 May 1;96:111-5.
15. Cutrone C, Pedruzzi B, Tava G, et al. The complementary role of diagnostic and therapeutic endoscopy in foreign body aspiration in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011 Dec 1;75(12):1481-5
16. Dehghani N, Ludemann J. Aspirated foreign bodies in children: BC Children's Hospital emergency room protocol. *BCMJ* 2008; 50 (05) 252-256
17. Deng B, Tang W, Su F, et al. Application of cystourethroscopy during tracheobronchial foreign body removal in children. *Journal of Intern. Med. Research*. 2018 Sep;46(9):3741-7.
18. Dodson H, Cook J. Foreign body airway obstruction (FBAO). InStatPearls [Internet] 2021 26 Jul; Ed StatPearls
19. Farzizadeh M, Hashemian H, AtrKarRoshan Z. Clinical and radiographic findings of foreign body aspiration in children hospitalized in 17 Shahrivar Hospital, Rasht, during 1996–2008. *Feiz Journal*. 2013;7(5):495–500
20. Frederic Berry, Christopher Stemland, Foreign Body Aspiration, in *Essence of Anesthesia Practice (Third Edition)*, 2011
21. Ganie FA, Wani ML, Ahangar AG, et al. The efficacy of rigid bronchoscopy for foreign body aspiration. *Bulletin of Emergency & Trauma*. 2014 Jan;2(1):52.
22. Ghafari J, Sahebpoor A, Mosavi SA, Safar MJ. Studying condition of pulmonary foreign body aspiration in children referring to BualiSina Hospital, Sari, and its related factors during 2001–2009. *Journal of Mazandaran University of Med. Sciences*. 2010;20(75):17–22
23. Gibbons AT, Berazaluce AM, Hanke RE, et al. Avoiding unnecessary bronchoscopy in children with suspected foreign body aspiration using computed tomography. *Journal of Pediatric Surgery*. 2020 Jan 1;55(1):176-81.
24. Goyal R, Nayar S, Gogia P, Garg M. Extraction of tracheobronchial foreign bodies in children and adults with rigid and flexible bronchoscopy. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2012 Jan 1;19(1):35-43.
25. Haddadi S, Marzban S, Nemati S, et al. Tracheobronchial foreign-bodies in children; a 7 year retrospective study. *Iranian journal of Otorhinolaryngology*. 2015 Sep;27(82):377.
26. Haller L, Barazzone-Argiroffo C, Vidal I, Corbelli R, Anooshiravani-Dumont M, Mornand A. Safely decreasing rigid bronchoscopies for foreign-body aspiration in children: an algorithm for the emergency department. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2018 Jun;28(03):273-8.
27. Hasdiraz L, Oguzkaya F, Bilgin M, Bicer C. Complications of bronchoscopy for foreign body removal: experience in 1035 cases. *Annals of Saudi medicine*. 2006 Jul;26(4):283-7.
28. Hatziaorou E, Kirvassilis F, Kotzamani MT, et al. Flexible bronchoscopy in diagnosis and removal of foreign body aspiration in children. *European Respiratory Journal* 2018 52: PA1374
29. Hegde SV, Hui PK, Lee EY. Tracheobronchial foreign bodies in children: imaging assessment. In *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2015 Feb 1, Vol. 36, No. 1, pp. 8-20.
30. Janahi IA, Khan S, Chandra P, et al. A new clinical algorithm scoring for management of suspected foreign body aspiration in children. *BMC pulmon. medicine*. 2017 Dec;17(1):1-0.
31. Jayaraj AK, Jayaraj PK, Murugesh M, Aruchamy S, Yousefzadeh A, Siddiqui NT. Tracheal foreign body removal using flexible bronchoscope in a pediatric patient. A novel approach. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017 Oct 15;196(8):1071-2.
32. Johnson K, Linnaus M, Notrica D. Airway foreign bodies in pediatric patients: anatomic location of foreign body affects complications and outcomes. *Pediatric surgery international*. 2017 Jan;33(1):59-64.
33. Karakoc F, Cakir E, Ersu R, et al. Late diagnosis of foreign body aspiration in children with chronic respiratory symptoms. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007 Feb 1;71(2):241-6.
34. Kaur K, Sonkhya N, Bapna AS. Foreign bodies in the tracheobronchial tree: A prospective study of fifty cases. *Indian Journal of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2002 Jan;54(1):30-4.
35. Kim K, Lee HJ, Yang EA, et al. Foreign body removal by flexible bronchoscopy using retrieval basket in children. *Annals of thoracic medicine*. 2018 Apr;13(2):82.
36. Kiyani G, Gocmen B, Tugtepe H, Karakoc F, Dagli E, Dagli TE. Foreign body aspiration in children: the value of diagnostic criteria. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2009 Jul 1;73(7):963-7.
37. Lee JJ, Philteos J, Levin M, Namavarian A, Propst EJ, Wolter NE. Clinical prediction models for suspected pediatric foreign body aspiration: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2021 Sep 1;147(9):787-96.
38. Liu J, Wang Y, Zhao T, Li C, Nie L. Application of 64-slice spiral CT imaging technology based on smart medical augmented reality in the diagnosis of foreign bodies in the respiratory tract in children. *Journal of Healthcare Engineering*. 2021 Apr 28;2021.

39. Mansourian HR, Sadrearhami AR, Shadman Yazdi AA. Accuracy of Chest X-Ray in the Diagnosis of Tracheobronchial Foreign Bodies in Children. *Tannafoos*. 2008;7(1):58–62
40. Mitchell CA, Kreiger P, Goff C, Shah UK. Pediatric foreign body aspiration: A nidus for *Aspergillus* colonization. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015; 79 (06) 938-940
41. Mitev M, Trajkova N, Arabadzhiev D, et al. Multi-detector computed tomography approach to the diagnosis of a foreign body. *Trakia Journal of Science*. 2017 Sep 1;15(3):198-202.
42. Mohammad M, Saleem M, Mahseeri M, et al. Foreign body aspiration in children: a study of children who lived or died following aspiration. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2017 Jul 1;98:29-31
43. Morris IR. Anesthesia and airway management of laryngoscopy and bronchoscopy. In *Benumof's airway management 2007* Jan 1 (pp. 859-888). Mosby.
44. Mu L, He P, Sun D. The causes and complications of late diagnosis of foreign body aspiration in children: report of 210 cases. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 1991 Aug 1;117(8):876-9.
45. Nasir ZM, Subha ST. A five-year review on pediatric foreign body aspiration. *International*
46. Okonkwo OC, Simons A, Nichani J, Collaborative NW. Paediatric airway foreign body–The human factors influencing patient safety in our hospitals. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016 Dec 1;91:100-4
47. Oncel M, Sunam GS, Ceran S. Tracheobronchial aspiration of foreign bodies and rigid bronchoscopy in children. *Pediatrics International*. 2012 Aug;54(4):532-5.
48. Osman NM, Korraa EE, Abd Elfattah NM. Complications and follow-up of foreign body inhalation. *Egyptian Journal of Bronchology*. 2016 Dec;10(3):232-7.
49. Özyüksel G, Arslan UE, Boybeyi-Türer Ö, et al. New scoring system to predict foreign body aspiration in children. *Journal of Pediatric Surgery*. 2020 Aug 1;55(8):1663-6.
50. Pietraś A, Markiewicz M, Mielnik-Niedzielska G. Rigid Bronchoscopy in Foreign Body Aspiration Diagnosis and Treatment in Children. *Children*. 2021; 8(12):1206.
51. Rina M, Quintos R. Pediatric Rigid Bronchoscopy for Foreign Body Removal. *Philipp J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;24(1):39–41
52. Rotaru-Cojocari D, Rașcov V, Selevestru R, Șciuca S. Clinical and imaging interrelationships in the diagnosis of foreign body aspiration in children. *Moldovan Medical Journal*. 2021 Nov 29;64(5):47-50.
53. Ruiz FE. Airway foreign bodies in children. U: *UpToDate*, Mallory GB, Torrey SB ed. *UpToDate* [Internet]. *UpToDate*. 2020.
54. Salih AM, Alfaki M, Alam-Elhuda DM. Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency. *World journal of emergency medicine*. 2016 Mar 15;7(1):5.
55. Schramm D, Vossen C, Snijders D, et al. Foreign body removal in childhood–international study about preference, performance and complications. *European Respiratory Journal* 2019 54: PA396
56. Șciuca S. Esențialul în *Pneumologia Copilului*. 2007, pag.147-149
57. Sh AF, Badbarin D, Goljanan Tabrizi A. Studying delay causes in the diagnosis of patients with airway foreign body aspiration. *J Iran Univ. of Medical Sciences*. 2008;15(59):119-24.
58. Sirmali M, Türüt H, Kısacık E, Fındık G, Kaya S, Tastepe I. The Relationship between Time of Admittance and Complications in Paediatric Tracheobronchial Foreign Body Aspiration. *Acta Chir Bel*. 2005;105(6):631–4.
59. Sumanth TJ, Bokare BD, Mahore DM, et al. Management of tracheobronchial foreign bodies: a retrospective and prospective study. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2014 Jan;66(1):60-4.
60. Tatsanakanjanakorn W, Suetrong S. Do times until treatment for foreign body aspiration relate to complications?. *International Journal of Otolaryngology*. 2016 Aug 17;2016.
61. Tenenbaum T, Kähler G, Janke C, Schrotten H, Demirakca S. Management of foreign body removal in children by flexible bronchoscopy. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2017 Jan 1;24(1):21-8.
62. Tomaskea M, Gerberb A, Stockera S, Weissb M. Tracheobronchial foreign body aspiration in children – diagnostic value of symptoms and signs. *Swiss MED Wkly*. 2006;136:533–8.

IULIA COLIBAN, NATALIA UȘURELU, VICTORIA SACARĂ

PERSPECTIVE OF NEONATAL SCREENING OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY

Institute of Mother and Child, Chișinău, Republic of Moldova

REZUMAT

PERSPECTIVA SCREENING-ULUI NEONATAL PENTRU ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ

Cuvinte cheie: atrofie musculară spinală, nou-născut, screening, DBS, rtPCR, mutație, MLPA, fezabilitate, perspectivă.

Atrofia musculară spinală (SMA) este cea mai frecventă patologie neuromusculară ereditară și principala cauză genetică a mortalității infantile cauzată de mutații în gena SMN1. Detectarea precoce a SMA prin screening-ul nou-născutului (NBS) este esențială pentru selectarea tratamentului pre-simptomatic și pentru asigurarea unui follow-up optim. Scopul lucrării este de a evalua perspectiva implementării screening-ului nou-născutului pentru SMA în Republica Moldova.

Materiale și metode. În scopul evaluării perspectivei, în cadrul LGMU al IMȘIC am dezvoltat un algoritm pentru implementarea screening-ului mutațiilor asociate SMA, care include metode bazate pe genetica moleculară cum ar fi PCR în timp real și MLPA, cu utilizarea petelor de sânge pe carduri din hârtie de filtru colectate de la nou-născuți.

Rezultate. În scopul implementării metodei molecular-genetice de detecție a mutațiilor asociate SMA au fost elaborate sonde și matrițe specifice pentru metoda PCR în timp real, de asemenea a fost implementată metoda MLPA care are ca scop confirmarea și aprecierea numărului copiilor genelor SMN1/SMN2. Totodată, la momentul actual au fost aprobate designul și protocolul de cercetare pentru această inițiativă. De asemenea au fost elaborate consimțământul și formularul de acceptare pentru confirmarea acceptării participării la studiu, care a fost aprobat de către Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „N. Testemițanu”. Totodată suntem parte a CLSI în scopul elaborării unui protocol internațional pentru screening neonatal al SMA.

Concluzii. Screening-ul nou-născutului poate detecta pacienții afectați de SMA înainte de apariția simptomelor și poate permite intervenția terapeutică precoce. Inițiativa de implementare al algoritmului pentru screening, în cadrul LGMU, IMȘIC, vine în suportul evaluării perspectivei acestuia prin aprecierea fezabilității și rentabilității sale pentru Republica Moldova.

РЕЗЮМЕ

ПЕРСПЕКТИВА НЕОНАТАЛЬНОГО СКРИНИНГА СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, новорожденный, скрининг, DBS, rtPCR, мутация, MLPA, перспектива.

Спинальная мышечная атрофия (СМА) является наиболее распространенным нейромышечным наследственным заболеванием, вызванным мутациями в гене SMN1, которые приводят к младенческой смертности. Раннее выявление СМА с помощью скрининга новорожденных (NBS) имеет важное значение для выбора пре-симптоматического лечения и обеспечения оптимального последующего наблюдения. Цель статьи – оценить перспективы внедрения скрининга новорожденных на СМА в Республике Молдова.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели, в рамках Лаборатории Молекулярной Генетики Человека, Институт Матери и Ребенка мы разработали алгоритм проведения скрининговой диагностики мутаций, ассоциированных со СМА. Алгоритм включает молекулярно-генетические методы, такие как ПЦР в реальном времени и MLPA, с использованием пятна крови на фильтровальную бумагу, собранных у новорожденных.

Полученные результаты. Для реализации молекулярно-генетического метода выявления мутаций, ассоциированных со СМА, были разработаны специфические зонды и праймеры для метода ПЦР в реальном времени, а также внедрен метод MLPA, целью которого является подтверждение и оценка количества копий генов SMN1/SMN2. В то же время, дизайн исследования и протокол этой инициативы уже утверждены в ИМиР. Для получения согласия на участие в исследовании также были разработаны информационное согласие, которые были одобрены Комитетом по Этике Исследований ГУМФ «Н. Тестемицану». Мы работаем вместе с CLSI над разработкой международного протокола неонатального скрининга на СМА.

Выводы. Скрининг новорожденных может выявить пациентов, страдающих СМА, до появления симптомов и позволить раннее терапевтическое вмешательство. Инициатива по внедрению разработанного алгоритма проведения скрининга на мутации, в рамках ЛМГЧ, Институт Матери и Ребенка, даст оценку перспективы ее осуществимости и экономической эффективности для Республики Молдова.

Key words: spinal muscular atrophy, newborn, screening, DBS, rtPCR, mutation, MLPA, feasibility, perspective.

INTRODUCERE

SMA is an inherited neuromuscular disease historically associated with high morbidity and mortality. Spinal muscular atrophy (SMA) arises from homozygous loss of the Survival Motor Neuron1 (SMN1) gene, caused by pathogenic variant in both alleles of SMN1 [1]. This causes degeneration of lower motor neurons and muscle atrophy, as well as an array of systemic defects [3], [4]. The past decade has brought tremendous therapeutic advances for treating SMA [4]. With the emergence of these novel therapeutics for SMA, all traditional criteria from Wilson and Junger's World Health Organization principles of early detection have been satisfied, prompting the recent successful nomination and inclusion of newborn screening for this condition [5][6]. Newborn bloodspot screening (NBS) continues to be one of the most successful population health programs, yielding greatly improved health outcomes for identified cases achieved by a combination of very early diagnosis and expedient initiation of treatment and management [7]. At European Union level, three treatments for spinal muscular atrophy are approved through the centralized approval procedure: Spinraza (Nusinersen), developed by the pharmaceutical company Biogen, Everydy (Risdiplam) developed by the pharmaceutical company Roche and Zolgesma (onasemnogene abeparvec-xioi) developed by the pharmaceutical company Novartis [8].

Direct treatment of the disease is recommended for newborns with a defective SMN1 gene in combination with a maximum of four SMN2 copies. SMN2 is a pseudogene presenting more than 99% of sequence homology with the SMN1 gene. The severity of the SMA phenotype is inversely correlated to the SMN2 copy number [8]. Early commencement of treatment appears to offer the best prognosis for survival, reduction in need for permanent ventilation, and progress in motor development in symptomatic patients. The greatest benefit across all these parameters has been observed in infants treated within the pre-symptomatic period [5]. NBS is likely to be key for the delivery of early treatment, but

many countries who have the therapies available do not yet include SMA in their NBS programs [4]. As well as increasing therapeutic efficacy, another benefit of pre-symptomatic treatment and thus NBS may be to alleviate the high financial costs arising from living with severe SMA. Funding, screening methods, organization, and consent process are variable between SMA NBS programs. Many respondents pointed out the lack of cost/benefit data as a major obstacle to SMA NBS implementation. In the next four years, are suggested that a 24% coverage of newborns from countries where a disease-modifying drug is available and 8,5% coverage in countries with no diseases-modifying drugs [9], including the Republic of Moldova. The annual proportion of newborns to be screened in the coming years is expected to increase steadily. The experts expressed a strong need for the implementation of SMA NBS as means to improve care for patients with SMA [9].

Aim. The aim of the work is to evaluate the perspective of implementation the SMA newborn screening in Republic of Moldova.

MATERIALS AND METHODS

The NBS program for SMA involves collaboration between multiple stakeholders from the policy, diagnostic and health care systems. Methodologies that enhance interdisciplinary learning, leading to multidisciplinary, patient-centered growth, are essential in program effectiveness [10], [11][12]. Among the first steps taken in this direction was the development and approval of the national clinical protocol for SMA (Atrofia Musculară Spinală, PCN-402, approved by Health Ministry, nr. 417 on 05.05.2022) [13][14], [15]. Also, at the governmental level, negotiations are ongoing for the approval of the prices proposed by the holders of marketing authorizations for the treatments with international trade names, so that the insured can benefit from the treatments included in the list.

Thus, within the IIIth level scientific-practical Institute of Mother and Child, and Human Molecular Genetics Laboratory, together with Nicolae Testemițanu State

University of Medicine and Pharmacy, it was approved the development of an initiative for pre-symptomatic diagnosis of SMA-associated mutations, for newborns from Maternity wards of Institute whose legal representatives or parents agree to participate in the study. The initiative consists in the development of the system for testing in newborns the mutations in the genes that have been determined to be associated with spinal muscular atrophy in order to implement the pilot genetic screening for the pre-symptomatic diagnosis of the SMA disease.

Participants. The subjects that can participate are newborns from the Maternity of the Mother and Child Institute, or others which have a DBS card collection system.

Inclusion criteria:

- Age up to 3 months,
- Gender: male and female,
- Children born in Institute of Mother and Child.
- Informed consent signed by the parent or legal representative.

Exclusion criteria:

- Children whose parents or legal representatives who did not sign the Consent and Informed Agreement,
- Children whose legal representatives refuse to participate,
- Newborns with acute illness or congenital anomalies in the neonatal intensive care unit,
- Cards with bloodstains collected incorrectly,
- Samples with concentrations of less than 20 ng/ml of genomic DNA obtained from spots on filter paper.

Methods. The research methods involve molecular-genetic investigations that will be carried out within the Human Molecular Genetics Laboratory (HMGL) of the Mother and Child Institute. These involve the study of biological samples (dried blood samples on filter card) that are being collected from newborns within the Maternity of the Mother and Child Institute. Thus, the presence or absence of exon 7 in the SMN1 gene will be identified through Real-Time PCR method like a first test, together with specifying the result and quantification of the number of copies of the SMN1/SMN2 gene by MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) for a second test. Quantitative PCR (qPCR), also known as real-time PCR, has become a powerful tool for the amplification, identification, and quantification of nucleic acids. Its ability to quantitatively and specifically detect genes has been invaluable for both research and diagnostic applications [16][8]. Also, MLPA method is important for the follow-up of diagnosed children because it allows the assessment of the number of copies of the SMN1/SMN2 genes, which is a decisive factor in the choice of therapy and treatment management.

Similarly, there are more commercial kits that are assay in vitro diagnostic (IVD) or research use only (RUO)

designed for the detection of homozygous deletions of exon 7 in the SMN1 gene in genomic DNA isolated from human peripheral whole blood specimens or dry blood spot (DBS) cards, (such as HRM method by MRC Holland, or real time PCR by Labsystems).

Currently, consent and blood samples on filter cards are collected. And, subsequently, the DNA obtained from the collected blood spots will be subjected to analysis by the mentioned methods.

Data analysis. Such an initiative provides in itself an observational cohort analysis. In order to assess a minimum number of participants to include in this initiative, the representative research group was calculated in the EpiInfo 7.2.2.6 Program, compartment "StatCalc-Sample Size and Power". Subsequently, for the first-titer testing, through qPCR, the delta delta Ct method of quantification will be used to determine a cutoff value that can reliably distinguish the patients and unaffected newborns. In the case of screen-positive results, patients will be elected for subjection to the second-tier MLPA test. Data will be kept secure and reviewed for accuracy.

Confidentiality. The upcoming study will be conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki (Seoul, Korea, 2008) and in accordance with the Human Subjects Research Act (WMO). The personal data of the participants will be depersonalized and stored in the database of the Laboratory of Human Molecular Genetics so that it is possible to contact the participants in case they need to be informed about the results of the analyzes performed (especially in the case of a positive result).

RESULTS AND DISCUSSIONS

Spinal muscular atrophy (SMA) is a rare and devastating disease. New disease-modifying treatments have recently been approved and early treatment has been related to a better outcome. In this context, several newborn screening (NBS) programs have been implemented[17], [18].

Besides that, carrier screening for SMA being proposed as an alternative model to NBS, parental carrier status is difficult to determine in a proportion of couples because worldwide, 2% of carriers are compound heterozygotes and 6% carry two copies of exon 7 on SMN1 (including the 2 + 0 genotype). Thus, NBS programs for SMA remain essential for early diagnosis and treatment of SMA[5], [19][17]. The implementation time differs from considerations such as facilitators or barriers that influence in one way or another the implementation of such a program, Thus, it took 3 to 23 months on average to initiate the first activity in order to implement[20]. Impediments such as staffing, obtaining necessary laboratory equipment, or establishing follow-up protocols that may compromise the efficiency of the screening-diagnosis pathway include the coordination of services

that have not always been closely linked historically, such as screening/diagnostic laboratories and clinical facilities. As can be seen in the experience of countries that have implemented this type of program[5],[19][21][22][23], the involvement of interested parties is vital to overcome such barriers to the effective translation of services. Pre-establishing defined roles and pathways for laboratory and clinical stakeholders allows for the smooth transition of the newborn and their family through the process of screening, diagnosis, and clinical supervision.

Ethics. Consent for newborn screening for SMA was developed in accordance with the ethical norms of research, which includes all the necessary information for both participants and researchers. Ethics approval for consent and research was gained from the “Nicolae Testemițanu” State University of Medicine and Pharmacy Ethics Research Committee prior to commencement of the study (Notice no. 84, dated 09.09.2020) and Institute of Mother and Child, Human Molecular Genetic Laboratory (verbal process no. 2 dated: 20.12.2019).

Feasibility. To assess the feasibility of the study regarding the adoption of newborn screening for SMA, we first developed an algorithm regarding crucial stages in its development. Here, public policies, funding, the presence of a laboratory with staff, equipment and specific and sensitive methodologies, limitations, cost effectiveness, benefits, risks and later the possibility of a correct follow-up adapted to the urgency of a case of SMA were taken into consideration.

To implement and parameterize the real-time PCR method in HMGL, custom primers and probes have been designed to detect qualitative loss of exon 7 SMN1. Thus, these probes were then verified on a certain control group that includes both DNA with deletions and DNA without deletions associated with SMA. To establish or confirm the presence of deletions, the MLPA method was implemented within the HMGL. Presently, there are collected 65 consent and blood samples on filter cards.

At the same time we worked together with CLSI (Clinically Laboratory Standards Institute, USA) for elaboration of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (NBS13) Protocol. CLSI brings together the worldwide laboratory community to advance a common cause[24]. Funding. This initiative is funded by research project „Medicina Genomică și Metabolomică în serviciul profilaxiei maladiilor genetice pentru generații Sănătoase în Republica Moldova” [SCREENGEN, Cîpher: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS, 03.01.2022], also with the support of the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova.

CONCLUSIONS

1. SMA is a devastating inherited neuro-muscular condition. Genetic testing of SMA is used in preconception, prenatal testing and newborn screening.

2. Detection and treatment of SMA is rapidly changing, with multiple interventions arising contemporaneously thus public policies and health is necessary to be available to support them.
3. The implementation of a National Neonatal Screening Program for SMA through which all newborns are tested at birth, is the only way that children who are born each year with this condition, can be diagnosed at birth, before the onset of disease symptoms and before motor neuron degeneration. Thus diagnosed, they will be able to be treated in time and will have the chance of a normal life.
4. The initiative to implement such a program within HMGL, IMandC, will help to evaluate its perspective by assessing its feasibility and profitability for the Republic of Moldova.
5. The Mother and Child Institute, being a IIIth level scientific-practical institution and part of the specialized consortia, through the contribution and support of the initiative outlined in this article, demonstrates once again, that it is fully involved in patient service and high quality healthcare.

BIBLIOGRAPHY

- 1 V. Sacară, “Particularitățile molecular-genetice ale patologiilor neuromusculare frecvent întâlnite în Republica Moldova,” in *Autoreferat*, 2019, p. pp 10.
- 2 I. Coliban, N. Ușurelu, N. Revenco, and V. Sacară, “Diagnosis of spinal muscular atrophy through qPCR method,” 2020.
- 3 I. Grosu, V. Scurtu, R. Strătilă, and V. Sacară, “Diagnosticul prenatal al distrofiei musculare Duchenne și atrofiei musculare spinale pe parcursul a 4 ani și eficacitatea metodologiilor de diagnostic existente în Republica Moldova,” *Bul. Perinatol.* ISSN 1810-5289, vol. 3, no. 63, 2014.
- 4 A. A. L. Motyl and T. H. Gillingwater, “Timing is everything : Clinical evidence supports pre-symptomatic treatment for spinal muscular atrophy,” *Cell Reports Med.*, vol. 3, no. 8, p. 100725, 2022.
- 5 D. S. T. Kariyawasam, J. S. Russell, V. Wiley, I. E. Alexander, and M. A. Farrar, “The implementation of newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience,” *Genet. Med.*, vol. 22, no. 3, pp. 557–565, 2020.
- 6 D. Ramsey et al., “Revised Hammersmith Scale for spinal muscular atrophy: A SMA specific clinical outcome assessment tool,” *PLoS One*, vol. 12, no. 2, 2017.
- 7 A. M. D’Silva et al., “Integrating newborn screening for spinal muscular atrophy into health care systems: an Australian pilot programme,” *Dev. Med. Child Neurol.*, 2021.
- 8 I. Coliban, N. Revenco, D. Țurcan, V. Egorov, N. Ușurelu, and V. Sacară, “Spinal muscular atrophy:

- news and perspectives,” *Bul. Perinatol.*, vol. 86, no. 1, pp. 38–42, 2020.
- 9 T. Dangouloff et al., “Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go,” *Neuromuscul. Disord.*, 2021.
 - 10 S. Dunaway et al., “Physical therapy services received by individuals with spinal muscular atrophy (SMA),” *J. Pediatr. Rehabil. Med.*, vol. 9, no. 1, pp. 35–44, 2016.
 - 11 K. Vill et al., “One year of newborn screening for SMA – Results of a German pilot project,” *J. Neuromuscul. Dis.*, vol. 6, no. 4, pp. 503–515, 2019.
 - 12 S. Nicolau, M. A. Waldrop, A. M. Connolly, and J. R. Mendell, “Spinal Muscular Atrophy,” *Semin. Pediatr. Neurol.*, vol. 37, p. 2020, 2021.
 - 13 M. S. A. R. Moldova, PCN-402 ATROFIA MUSCULARĂ SPINALĂ, no. ediția I. 2022.
 - 14 E. Mercuri et al., “Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care,” *Neuromuscul. Disord.*, vol. 28, no. 2, pp. 103–115, 2018.
 - 15 R. S. Finkel et al., “Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics,” *Neuromuscul. Disord.*, vol. 28, no. 3, pp. 197–207, 2018.
 - 16 A. Radoni?, S. Thulke, I. M. Mackay, O. Landt, W. Siegert, and A. Nitsche, “Guideline to reference gene selection for quantitative real-time PCR,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 313, no. 4, pp. 856–862, 2004.
 - 17 F. Boemer et al., “Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium,” *Sci. Rep.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–10, 2021.
 - 18 F. K. Boardman, C. Sadler, and P. J. Young, “Newborn genetic screening for spinal muscular atrophy in the UK: The views of the general population,” *Mol. Genet. Genomic Med.*, vol. 6, no. 1, pp. 99–108, 2018.
 - 19 F. Boemer et al., “Newborn screening for SMA in Southern Belgium,” *Neuromuscul. Disord.*, vol. 29, no. 5, pp. 343–349, 2019.
 - 20 Y. Kellar-Guenther, S. McKasson, K. Hale, S. Singh, M. K. Sontag, and J. Ojodu, “Implementing statewide newborn screening for new disorders: U.S. Program experiences,” *Int. J. Neonatal Screen.*, vol. 6, no. 2, 2020.
 - 21 M. Shinohara et al., “A novel system for spinal muscular atrophy screening in newborns: Japanese pilot study,” *Int. J. Neonatal Screen.*, vol. 5, no. 4, pp. 1–13, 2019.
 - 22 L. Gailite et al., “New-Born Screening for Spinal Muscular Atrophy : Results of a Latvian Pilot Study,” 2022.
 - 23 Y. Lin et al., “Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy in China Using DNA Mass Spectrometry,” *Front. Genet.*, vol. 10, no. December, pp. 1–8, 2019.
 - 24 Clinically Laboratory Standards Institute, [citât 30.09.2022]. disponibil: <https://clsi.org/>

DORIF ALEXANDR, SACARA VICTORIA

APPRECIATION OF SHORT REPEATS NUMBER IN NEUROGENETIC DISORDERS DIAGNOSTIC

¹IMSP Institute of Mother and Child

²Moldova State University

SUMMARY

Key words: SCA, short repeats, Friedreich, ataxia.

There are known many hereditary ataxias caused by short repeats expansions, most prominent of them being Huntington disease, Friedreich ataxia and a vast number of spinocerebellar ataxias (SCAs).

These ataxias are very similar by clinical signs, being sometimes almost phenocopies, so a molecular-genetic diagnostic method is the only option for differential diagnostics.

There is also a well-known effect called genetic anticipation, when some alleles with a quite large, but still normal number of repeats may further expand in next generations. It puts potential children of people harboring these alleles at risk of disease development. And it is a cause why a screening of affected child's parents and their siblings is necessary.

A large number of publications shows that number of repeats most frequently directly correlates with age of disease onset and speed of its progression. So, counting short repeats number may give not only diagnostic, but prognostic information for affected persons and their relatives.

In this publication we propose a diagnostic approach based on a combination of agarose gel AFLP and capillary electrophoresis based fragment analysis to detect short repeats expansion and calculate total repeats number for multiple forms of SCA and Friedreich ataxia. As a test group a selection of patient's DNA with proposed diagnosis of SCA or Friedreich ataxia stored in LGMU biobank was used.

REZUMAT

Cuvintele-cheie: SCA, repetari scurte, Friedreich, ataxia.

Exista multe ataxii ereditare cauzate de expansiile a repetarilor scurte, dintre ele cele mai cunoscute sunt boala Huntington, ataxie Friedreich si ataxii spinocerebelare (SCA).

Aceste ataxii sunt foarte similare in simptoame clinice fiind aproape fenocopii una de alta, asadar investigatiile molecular-genetice sunt o singura optiune pentru un diagnostic diferential.

Este cunoscut si asa numit efectul anticiparii genetice, cand un alel cu un numar larg, dar normal de copii a repetarii tinde spre largirea numarului de copii a repetarii scurte in urmatoarele generatii. Acest fapt supune copii potentiali a acestor oameni riscului de dezvoltarea bolii corespunzatoare. Și aceasta este cauza necesitatii screeningului de părinții a copiilor afectati și rudelor lor.

Un număr mare de publicații arată că numărul de repetări cel mai frecvent se corelează direct cu vârsta de debut a bolii și viteza progresiei acesteia. Așadar, calcularea numărului de repetari scurte are nu numai un rol diagnostic dar și prognostic pentru pacienți și rudele lor.

În aceasta publicație noi propunem o metoda diagnostica bazata pe AFLP în gel de agaroză și analiza fragmentelor bazata pe electroforeza capilara pentru a detecta expansie repetarilor scurte și de a calcula un numar total a repetarilor pentru multe forme a SCA și ataxie Friedreich. Ca un grup de test a fost utilizata o selecție de ADN a pacientilor cu propunerea diagnozei de SCA sau ataxie Friedreich care au fost stocate în banca biologica LGMU.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: СЦА, короткие повторы, атаксия, атаксия Фридрейха.

Существует множество наследственных атаксий, вызываемых экспансией коротких повторов, самыми известными из которых являются хорей Хантингтона, атаксия Фридрейха и спиноцереbellарные атаксии. Данные атаксии имеют крайне схожие клинические проявления, являясь почти что фенокопиями друг друга. Таким образом, молекулярно-генетические исследования играют ключевую роль в их дифференциальной диагностике.

Существует также явление, известное как эффект предожидания, проявляющийся в дальнейшей экспансии однажды удлинившихся аллелей повторов у следующих поколений. Этот факт подвергает потенциальному риску заболевания детей носителей данных аллелей. Также это обуславливает необходимость скрининга родителей больных детей и их родственников на предмет нахождения предрасположенных к экспансии аллелей.

В большом количестве публикаций подмечается также частая зависимость возраста дебюта и скорости прогрессирования заболеваний от количества коротких повторов в связанном с заболеванием гене. Таким образом, для пациентов и их родственников подсчёт количества повторов имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

В данной публикации, мы предлагаем метод диагностики, основанный на комбинации AFLP анализа в агарозном геле и фрагментного анализа посредством капиллярного электрофореза для определения экспансии коротких повторов и подсчёта количества повторов как таковых у больных с подозрением на различные формы СЦА и атаксию Фридрейха. В качестве тестовой группы использовались образцы ДНК пациентов с предполагаемым диагнозом СЦА или атаксии Фридрейха, хранившиеся в биобанке Лаборатории Молекулярной Генетики Человека Института Матери и Ребёнка, Кишинёв, Молдова.

BACKGROUND

Exists a group of vary clinically similar diseases called spinocerebellar ataxias, which includes about 60 different pathologies with different patterns of inheritance. In this group can be included and Friedreich ataxia, being very similar in clinical signs. About 12 of those diseases are caused by short repeat expansions, making this mechanism of pathogenesis very significant to diagnose SCA's and Friedreich ataxia [1-11]. Data of some of those diseases are shown in table 1 below.

As it is shown in table 1, the most frequent mechanism of pathology is polyglutamine tract expansion leading

to resulting protein misfolding, aggregation and cellular damage induced by aggregates. This mechanism was first studied in Huntington disease [12], but is very common in a large number of neurological diseases.

Another mechanism is “missplicing” due to excessive repeat expansion in splicing region of introns. This mechanism is responsible for majority cases of Friedreich ataxia [11].

One more interesting mechanism of pathogenesis is Repeat-Associated-Non-ATG-Translation (RAN-translation). In this case, pathogenesis is due to that fact, what in real life not only ATG codon may be the starting one, but other codons are much weaker starting codons. So, after

Table 1. Data about some of short repeat caused ataxias. A.D. - autosomal dominant, A.R. - autosomal recessive patterns of inheritance.

Disease	Affected gene	Normal repeats number range	Repeats number in pathology	Repeat sequence	Inheritance pattern
SCA1	<i>ATXN1</i>	6 - 35	49 - 88	CAR	A.D.
SCA2	<i>ATXN2</i>	14 - 32	33 - 77	CAR	A.D.
SCA3	<i>ATXN3</i>	12 - 40	55 - 86	CAR	A.D.
SCA6	<i>CACNA1A</i>	4 - 18	21 - 30	CAR	A.D.
SCA7	<i>ATXN7</i>	7 - 17	38 - 120	CAR	A.D.
SCA8	<i>ATXN8/ATXN8OS</i>	16 - 37	110-250	CTG	A.D.
SCA10	<i>ATXN10</i>	10-32	280-850 — low penetrance 850-4500 — full penetrance	ATTCT	A.D.
SCA12	<i>PPP2R2B</i>	7 - 41	43 - 51	CAG	A.D.
SCA17	<i>TBP</i>	25 - 42	47 - 63	CAR	A.D.
SCA36	<i>NOP56</i>	3 - 14	650 - 2500	GGCCTG	A.D.
Friedreich ataxia	<i>FXN1</i>	7 - 34	90+	GAA	A.R.
Spinobulbar muscular atrophy	<i>AR</i>	4 - 34	35 - 72	CAR	X-linked

expansion of their number, probability to initiate protein translation from a wrong place increases. This mechanism is particularly responsive for SCA3 [13] and DM-1 [15] pathogenesis and completely responsive for SCA8 [14, 15]. Yet another mechanism of pathogenesis is promoter methylation due to high-GC repeat expansion. This mechanism is responsible for SCA12 development [16].

METHODS

To develop primers for diagnosis we used BLAST (for reference gene sequence search and primer alignment) [18], Unipro UGENE (for modeling PCR product sequence) [19] and IDT Oligoanalyzer (to calculate PCR conditions) [20] software.

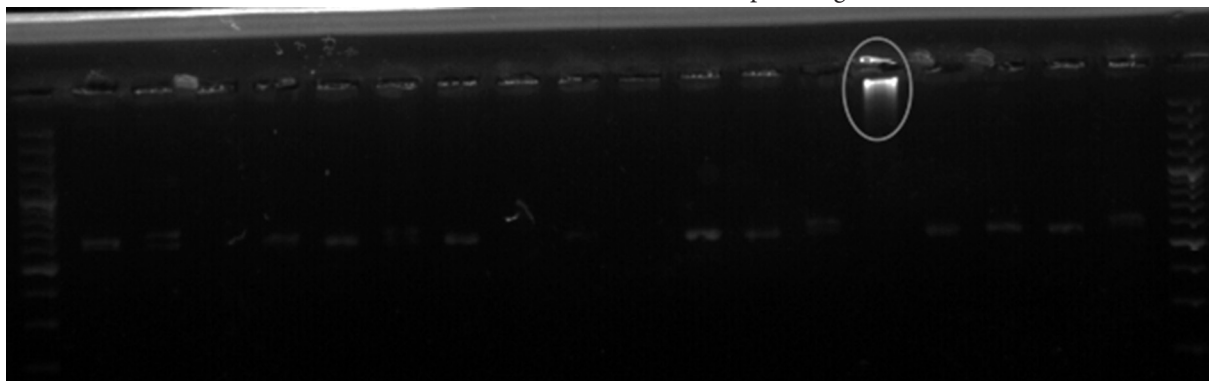
PCR primers were labeled with FAM, VIC or PET dye to be detected by capillary electrophoresis. Currently, we can't publish their sequences, because they are in the process of patenting.

At first step, a PCR with labeled primers was performed. To detect very expanded alleles we used classic agarose gel AFLP (Amplified Fragment Length Polymorphism) method (Pic. 1). Very long alleles detected at this step were not examined by capillary electrophoresis (it can handle alleles with length up to 1200 base pairs only) and were considered unconditionally pathogenic, because repeat number in them always corresponds to pathogenic variants (see table 1).

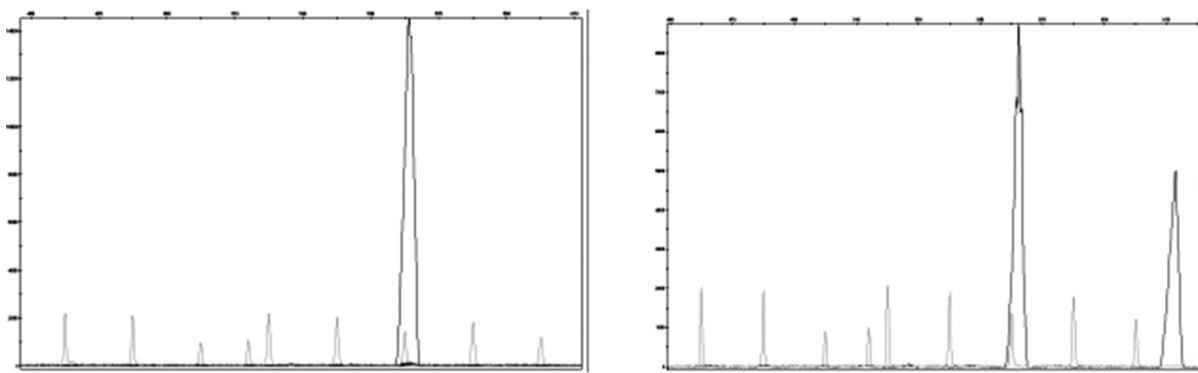
At the next step, smaller-size allele PCR products were separated and detected by capillary electrophoresis (Pic. 2) in denaturing conditions. Multiplexed mixes were also tried (Pic. 3).

Knowing PCR product length, a number of repeats may be calculated upon formula:

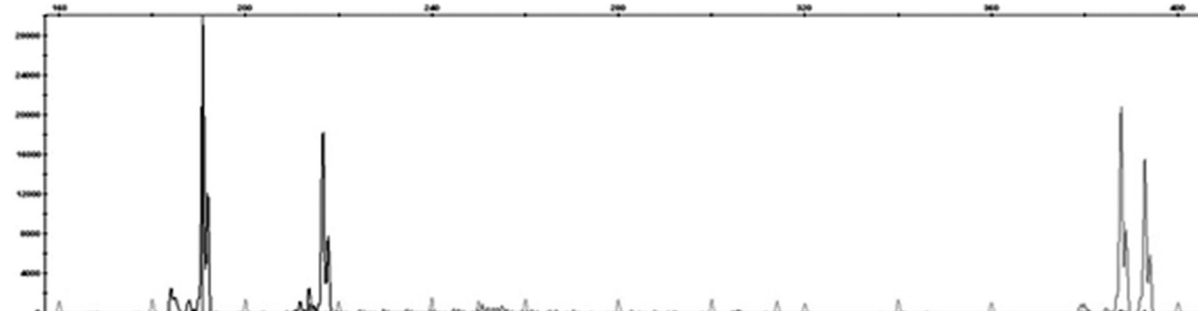
$$N = \frac{L_a - L_{nr}}{L_{sr}}, \text{ where } N \text{ — repeat number, } L_a \text{ — PCR product length, } L_{nr} \text{ — length of non-repeat sequence in PCR product, } L_{sr} \text{ — single repeat length.}$$



Picture 1. Very large repeat number PCR product is detected through AFLP (encircled).



Picture 2. An example of fragment analysis picture for homozygous (left) and heterozygous (right) samples.



Picture 3. A sample of multiplexed fragment analysis, FAM and VIC channels are used.

Results and discussions. 46 samples from biobank were analyzed for repeat number in FXN1, TBP, ATXN3 and ATXN10 genes. This selection of samples included those 16 samples of Friedreich ataxia patients that were reported by Sacara et al. In 2012 [21]. Totally, Sacara et al. reported 30 registered cases of SCA and 16 cases of Friedreich ataxia in the Republic of Moldova prior year 2012. Results for FXN1 GAA repeat number are shown in table 2.

Repeat number	Allele number
indefinite	18
3	8
5	7
6	15
7	28
15	1
16	2
17	1
18	6
19	2
20	1
24	1
>=1500	2

Table 2. A number of alleles with different repeat number in studied group. Indefinite are considered alleles from samples with no amplification or low quality of separation through capillary electrophoresis.

However, only one case of Friedreich ataxia was confirmed. It may be caused by similarity of Friedreich ataxia clinical signs with a number of spinocerebellar ataxias mentioned above, by rare mutation causing Friedreich ataxia (SNP instead of short repeat expansion) or by samples degradation over time (see further). The most frequent alleles are with 6 and with 7 GAA repeats. Some of samples did not amplified, what may be caused or by SNP in primer binding loci, or by sample degradation over time. Amplification of those samples will be repeated later. For ATXN3 most ubiquitous allele contained 20 repeats; for ATXN10 — 13 and for TBP — 35 and 37 repeats. In future, a large group of non-affected persons will be studied to establish different allele frequency in general population.

CONCLUSIONS

We succeeded in development of molecular-genetic diagnostic for several short-repeat caused ataxias and studied a group of 46 patients to detect different allele frequency.

A single patient with Friedreich ataxia was confirmed, what may be due the fact it has very similar clinical signs with SCAs and could not be differentiated just clinically or in other patients it may be caused by a more rare mutation than GAA repeat expansion.

The most frequent allele for FXN1 gene is the one with 7 GAA repeats, what corresponds quite well with data obtained previously by Cossee et al. [17] Less frequent but very common one was with 6 GAA repeats.

The most ubiquitous alleles for TBP gene are close to upper limit of normal repeats number range (see tab. 1). It seems that further research of TBP allele repeat number range in population of the Republic of Moldova may be necessary.

Further research of spinocerebellar ataxias caused by repeat expansions is needed.

FUNDING

This initiative is funded by research project „Medicina Genomică și Metabolomică în serviciul profilaxiei bolilor genetice pentru generații Sănătoase în Republica Moldova” [SCREENGEN, Ciper: 20.800009.8007.22, Contract 22-PS, 03.01.2022] and Ministry of Health and Social Protection of the Republic of Moldova.

BIBLIOGRAPHY

- SPINOCEREBELLAR ATAXIA 1; SCA1 [cit 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/164400>
- SPINOCEREBELLAR ATAXIA 2; SCA2 [cit 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/183090>
- SPINOCEREBELLAR ATAXIA 6; SCA6 [cit 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/183086>
- SPINOCEREBELLAR ATAXIA 7; SCA7 [cit 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/164500>
- MACHADO-JOSEPH DISEASE; MJD [cit 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/109150>
- ZÜHLKE, C.H. et al. SCA17 caused by homozygous repeat expansion in TBP due to partial isodisomy 6. *Eur J Hum Genet.* 2003, nr. 11(8), p.629-632. doi: 10.1038/sj.ejhg.5201018.
- TEZENAS DU MONTCEL, S. et al. Modulation of the age at onset in spinocerebellar ataxia by CAG tracts in various genes. *Brain.* 2014, nr. 137(Pt 9), p. 2444-2455. doi: 10.1093/brain/awu174.

- GARCIA-MURIAS, M. et al. 'Costa da Morte' ataxia is spinocerebellar ataxia 36: clinical and genetic characterization. *Brain*, 2012, nr. 135, p. 1423-1435.
- SRIVASTAVA, A.K. et al. Clinical behaviour of spinocerebellar ataxia type 12 and intermediate length abnormal CAG repeats in PPP2R2B. *Brain*, 2017, nr. 140(1), p. 27-36. doi:10.1093/brain/aww269.
- SCHÜLE, B. et al. Parkinson's disease associated with pure ATXN10 repeat expansion. *npj Parkinson's Disease*, 2017, nr. 3(27). doi:10.1038/s41531-017-0029-x
- FRIEDREICH ATAXIA; FRDA [citată 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/229300>
- HUNTINGTON DISEASE; HD [citată 25.09.2022]. Disponibil: <https://www.omim.org/entry/143100>
- JAZUREK-CIESIOLKA, M. et al. RAN Translation of the Expanded CAG Repeats in the SCA3 Disease Context. *J Mol Biol.* 2020, nr. 432(24):166699. doi: 10.1016/j.jmb.2020.10.033.
- ZU, T. et al. W. Non-ATG-initiated translation directed by microsatellite expansions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, nr. 108(1), p. 260-265. doi:10.1073/pnas.1013343108
- CLEARY, J.D., RANUM, L.P. Repeat-associated non-ATG (RAN) translation in neurological disease. *Hum Mol Genet.* 2013, nr. 22(R1), p. 45-51. doi: 10.1093/hmg/ddt371.
- MERILL, A.R., SLUPE, M., STRACK, S. Spinocerebellar Ataxia Type 12 (SCA 12): Clinical Features and Pathogenetic Mechanisms. *Spinocerebellar Ataxia*, 2012, doi:10.5772/29072
- COSSÉE, M. et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutations. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 1997, nr. 94(14), p. 7452-7457. doi: 10.1073/pnas.94.14.7452. PMID: 9207112; PMCID: PMC23842.
- ALTSCHUL, S.F. et al. Basic local alignment search tool. *J. Mol. Biol.*, 1990, nr. 215, p. 403-410.
- OKONECHNIKOV, K., GOLOSOVA, O., FURSOV, M., the UGENE team. Unipro UGENE: a unified bioinformatics toolkit. *Bioinformatics* 2012, nr. 28, p. 1166-1167 doi: 10.1093/bioinformatics/bts091
- IDT Oligo Analyzer [citată 25.09.2022]. Disponibil: <https://eu.idtdna.com/calc/analyzer/>
- SACARA, V. et al. Spectrul nozologic al bolilor ereditare ale sistemului nervos și particularitățile răspîndirii patologiilor neuro-musculare în Republica Moldova, *Buletin de Perinatologie*, 2012, nr. 3, p. 42-49.

TATIANA GLOBA, VERGIL PETROVICI, ȘAPTEFRAȚI LILIAN,
CARPENCO ECATERINA, VALERIU DAVID

EVALUAREA EXPRESIEI P53 ÎN SARCINILE UTERINE DEREGLATE ÎN TERMEN PRECOCE CU PROFIL HIDATIFORM MOLAR

¹Laboratorul de morfologie,

²Catedra de histologie, citologie și embriologie, IP Universitatea
de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”,

³Serviciul de anatomie patologică și citopatologie, IMSP IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova

REZUMAT

EVALUAREA EXPRESIEI P53 ÎN SARCINILE UTERINE DEREGLATE ÎN TERMEN PRECOCE CU PROFIL HIDATIFORM MOLAR

Introducere. Apoptoza are un rol important în morfogeneza normală a placentei și în neoplaziile gestaționale trofoblastice. Boala trofoblastică gestațională constituie un grup eterogen de leziuni proliferative cu anormalități corio-vilozitare și trofoblastice.

Scopul lucrării. Evaluarea activității pro-apoptotice în compartimentul epitelial trofoblastic vilos și stromal ale vilozităților coriale în mola hidatiformă vs sarcinile rezolvate la indicații sociale/dorință.

Material și metode. Produsul avortiv de la 15 paciente diagnosticate cu molă hidatiformă prin imagistica ecografică și morfologică cu anti-p57, NCL-L-p57, clona 25B2. Materialul de control: sarcinile rezolvate la indicații sociale/dorință (n=18). Evaluarea imunohistochimică a inclus markerul pentru proteina p53: anti-p53 (NCL-L-p53-DO7, diluția: 1:50, perioada de incubare 25 min), sistemul de detecție: NovolinkTMMaxPolimer (RE7280-K, Leica).

Rezultate. Mola hidatiformă a fost repartizată conform imunoexpresiei diferențiate anti-p57 la nivelul trofoblastului vilos în: MHC – 8 cazuri (53,35%) vs MHP – 7 cazuri (46,6%). A fost apreciat indicele apoptotic (IA) la nivelul citotrofoblastului vilos cu media și eroarea standard: MHC (67.85±5.6), MHP (33.14±12.79) și AS/D (27.52±3.74). Au fost evaluate următoarele corelații statistice în loturile de studiu la nivelul citotrofoblastului vilos: MHC vs MHP (t7,562=2,485, p=0,037), MHC vs AS/D (t0,209=5,874, p=0,000607), AS/D vs MH (t10,173=2,533, p=0,021).

Concluzii. Activitatea apoptotică a citotrofoblastului vilos este înaltă în mola hidatiformă completă cu valoare semnificativă statistică foarte mare în lotul MHC vs AS/D. Evaluarea imunohistochimică a proteinei anti-p53 în patologia molară este utilă în diagnosticul diferențiat ca metodă complementară în sarcinile dereglate la termen precoce.

Cuvinte-cheie: anti-p53, concept fetal, sarcină molară, boală trofoblastică, apoptoză.

SUMMARY

THE EVALUATION OF P53 EXPRESSION IN EARLY DISTURBED UTERINE PREGNANCIES WITH A HYDATIFORM MOLAR PROFILE

Introduction. Apoptosis has an important role in normal placental morphogenesis and in gestational trophoblastic neoplasia. Gestational trophoblastic disease represents a heterogeneous group of proliferative lesions with chorio-villous and trophoblastic abnormalities.

The aim of the work. Assessment of pro-apoptotic activity in villous and stromal trophoblastic epithelial compartment of chorionic villi in hydatidiform mole vs pregnancies solved on social indications/ desire.

Material and methods. The abortive product from 15 patients diagnosed with hydatidiform mole by ultrasonographic was analyzed by IHC using anti-p57, NCL-L-p57, clone 25B2. Control material: pregnancies solved on social indications/ desire (n=18). Immunohistochemical evaluation included marker for p53 protein: anti-p53 (NCL-L-p53-DO7, dilution: 1:50, incubation period 25 min), detection system: NovolinkTMMaxPolimer (RE7280-K, Leica).

Results. The hydatidiform mole was distributed according to the differential anti-p57 immunoexpression at the level of the villous trophoblast in: MHC – 8 cases (53.35%) vs MHP – 7 cases (46.6%). The apoptotic index (AI) at the villous cytotrophoblast level was assessed with the mean and standard error: MHC (67.85±5.6), MHP

(33.14±12.79) and AS/D (27.52±3.74). The following statistical correlations were found in the study groups at the villous cytotrophoblast level: MHC vs MHP ($t_{7,562}=2.485$, $p=0.037$), MHC vs AS/D ($t_{0,209}=5.874$, $p=0.000607$), AS/D vs MH ($t_{10,173}=2.533$, $p=0.021$).

Conclusions. Villous cytotrophoblast apoptotic activity is high in complete hydatidiform mole with very high statistical significance in MHC vs AS/D group. Immunohistochemical evaluation of anti-p53 protein in molar pathology is useful in the differential diagnosis as a complementary method in early-term dysregulated pregnancies.

Key words: anti-p53, fetal conceptus, molar pregnancy, trophoblastic disease, apoptosis.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ P53 ПРИ НАРУШЕННОЙ МАТОЧНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ НА РАННИХ СРОКАХ С ПРОФИЛЕМ ПУЗЫРНОГО ЗАНОСА

Введение. Апоптоз играет важную роль в нормальном морфогенезе плаценты и гестационных неоплазиях трофобласта. Гестационная трофобластическая болезнь является группой гетерогенных пролиферативных повреждений с хориоворсинчатыми и трофобластическими отклонениями.

Цель работы. Оценка про-апоптотической активности ворсинчатого и стромального эпителия трофобласта в ворсинках хориона при пузырном заносе в сравнении с беременностями прерванными по социальным показаниям или по желанию.

Материалы и методы. Абортусы от 15 пациенток с диагнозом пузырный занос, подтвержденном с помощью УЗИ и морфологически с anti-p57, NCL-L-p57, клон 25B2. Контрольный материал: Беременности прерванные по социальным показаниям или по желанию ($n=18$). Иммуногистохимическая оценка включала маркер для протеина p53: anti-p53 (NCL-L-p53-DO7, растворение: 1:50, период инкубации 25 мин), система определения: Novolink TM MaxPolimer (RE7280-K, Leica).

Результаты. Пузырный занос был подразделен в соответствии с различной иммуноэкспрессией anti-p57 на уровне ворсинчатого трофобласта: МНС – 8 случаев (53,35%) vs МНР – 7 случаев (46,6%). Была дана оценка индексу апоптоза (IA) на уровне ворсинок цитотрофобласта со стандартной среднестатистической ошибкой: МНС (67.85±5.6), МНР (33.14±12.79) и AS/D (27.52±3.74). Были оценены следующие статистические соотношения в изучаемых образцах на уровне ворсинчатого цитотрофобласта: МНС vs МНР ($t_{7,562}=2.485$, $p=0.037$), МНС vs AS/D ($t_{0,209}=5.874$, $p=0.000607$), AS/D vs MH ($t_{10,173}=2.533$, $p=0.021$).

Выводы. Апоптотическая активность ворсинчатого цитотрофобласта является высокой при полном пузырном заносе со значительной статистической достоверностью в образцах МНС по сравнению с AS/D. Иммуногистохимическая оценка белка anti-p53 может быть использована как дополнительный метод дифференциальной диагностики прерванной беременности на ранних сроках.

Ключевые слова: anti-p53, зародыш, пузырный занос, беременность с пузырным заносом, трофобластическая болезнь, трофобластический апоптоз.

INTRODUCERE

Boala trofoblastică gestațională constituie un grup eterogen de leziuni proliferative anormale în compartimentul epitelial trofoblastic, de comun cu leziunile hidropice și hidropic-chistice în stroma coriovilară, fenomene prin careorexie celulară stromală și vasculară în anormalitățile corio-vilozitare. Grație criteriilor histopatologice pe larg descifrate, leziunile distincte descifrabile non-molare vs cele molare în compartimentul germinativ sunt stabilite în cursul examenului histomorfologic și tratate frecvent ca neconcludente în prezența variabilității interobservator și intraobservator. Această neconcludență în descifrarea distinctă în sarcinile dereglate în termen precoce cu profil molar și non-molar sunt rezultatul mascării particularităților morfologice în compartimentul corio-vilar [7, 8].

Diagnosticul diferențial în cadrul subtipurilor de molă hidatiformă (completă și parțială) ca parte componentă a bolii trofoblastice gestaționale (BTG), de comun cu anormalitățile corio-vilozitare atestate frecvent în sarcinile dereglate la termen mic sunt importante pentru managementul clinic în descifrarea riscului pentru boala trofoblastică. În același timp, de soarta diagnosticării patologiei va depinde și tactica medicală în orientarea pacientului în scopul micșorării infertilității, reducerii profilului malformativ în stadiile mai avansate ale periozării dezvoltării intrauterine etc.

La momentul actual, cât și pe parcursul multor ani, găsirea unui marker pentru comportamentul compromis, agresiv molar sau și pseudomolar în sarcinile precoce rămâne un subiect în continuare de studiu.

Un șir de studii au relevat impactul expresiei proteinei p53 în diagnosticul diferențiat în patologia molară vs

celelalte non-molare, patologia molară intragrup, avortului hidropic cu rezultate dispersate și caractere incomplet de diferențiere [9, 10].

p53 este o proteină supresoare tumorală cu rol implicat în dezvoltarea și progresia diferitor tipuri de tumori [12]. Fiind un inductor al apoptozei, supraexprimarea proteinei p53 este întâlnită în boala trofoblastică gestațională [13]. Moartea celulelor în consecința apoptozei este reglementată de diverși factori atât cu efect pro-apoptotic, cât și anti-apoptotic. Apoptoza reprezintă moartea programată biologică a celulei, un proces complex genetic ce include mecanisme intracelulare intrinseci. Este implicat în controlul homeostaziei tisulare ca unul din mecanismele biologice universale, reglarea autodistrugerii și înlăturarea celulelor patologice [11]. Astfel, scopul studiului a fost evaluarea activității pro-apoptotice în compartimentul epitelial trofoblastic vilos și stromal ale vilozităților coriale în mola hidatiformă.

MATERIAL ȘI METODE. CARACTERISTICA GENERALĂ

În calitate de material de studiu au servit probele tisulare prelevate din conceptul fetal obținut după avort medical de la 15 paciente cu sarcini dereglate la termen mic (3-12 s.g.), sarcinile declanșate în cadrul Centrului Perinatal, nivelul III, IMSP IMȘiC în perioada anilor 2019 – 2021, cu diagnosticul morfopatologic de molă hidatiformă, incluse în lotul de studiu (LI). Vârsta pacientelor a variat între 17-47 ani cu o medie de 28,4±9,36 ani. Toate pacientele au fost supuse examinării prin ultrasonografie (USG) cu stabilirea în 5 cazuri ale aspectelor morfologice ecografice caracteristice structurilor hidatiforme molare.

Materialul de control a constituit probele tisulare prelevate a conceptului fetal după avort la indicații sociale/dorință de la 18 paciente care au constituit lotul de control (L_{II}), vârsta pacientelor inclusă între 22-40 ani cu o medie de 30,5±5,6 ani. Concomitent, în calitate de control extern în cazul aplicării anti-p57, a fost aplicată testarea pe parenchim hepatic prelevat postmortem. Datele clinice au fost obținute din fișele medicale ale fiecărui pacient.

Metodologia examinării histologice a inclus histoprocizarea probelor tisulare, complexul de testări cu aplicarea metodei histologice uzuale cu hematoxilină-eozină și metoda imunohistochimică cu anti-p53 cu evaluarea particularităților microscopice, prelucrare statistică.

Procesarea primară. Materialul tisular al produsului de concepție a fost prelevat în termen scurt în secțiile de obstetrică cu fixare rapidă în soluție de formalină de 10%, pH 7,2-7,4 pentru a reduce riscul lizei timpurii a materialului tisular și a suprapunerii florei bacteriene. Perioada de fixare în soluție de formalină a fost nu mai mare de 24 ore. Sistemul de impregnare în parafină a fost DP500/CIT2002 (Bio-Optica, Italia). Procesarea

histochimică și histologică a probelor a fost efectuată la histoprocatorul „TISSUE-TEK, VIP 6AI” (Sakura, Japan), secționarea la microtomul HM325 (Thermoscientific) (USA). Secțiunile cu grosimea de 5 μm au fost etalate pe lame încărcate pozitiv (APTACA, Italy).

Metoda histologică. Secțiunile au fost colorate prin metoda clasică convențională cu hematoxilină-eozină (H.E), utilizând hematoxilina Mayer (HEMM-36/21, BIOGNOST, Slovenia) și eozina Y 1% (EOY10-35/21, BIOGNOST, Slovenia). Secțiunile pentru H.E au fost colorate automat cu autostainerul AUS-240, (Bio-Optica, Italia) și montate automat (TISSUE-TEK, ClasTM, Sakura, Japan). Secțiunile potrivite (material tisular suficient) au fost selectate pentru colorarea imunohistochimică.

Metoda imunohistochimică. Esecurile imunohistochimice au fost efectuate aplicând procedurile adaptate manual pentru anticorpii utilizați: anti-p53 (clone DO7, Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody for human p53 protein (Product code: NCL-L-p53: Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle, UK) și anti-p57 (clone 25B2, Novocastra Liquid Mouse Monoclonal Antibody for human p57 protein (Product code: NCL-L-p57: Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle, UK) cu aplicarea sistemului de detecție: NovolinkTM-MaxPolimer, Leica, (RE7280-K) [1, 2]. A fost aplicată metoda imunohistochimică convențională (Tabelul 1). Deparafinarea a fost efectuată în două băi de Toluenă (cod UN1294, Sigma-Oldrich) a 5 minute fiecare, o baie mixtă de Toluenă și Alcool 99,9% (cod 06-10077F) timp de 5 minute, urmate de 2 băi în alcool absolut 99,9% cu rehidratare în 2 prize de 10 minute fiecare în apă distilată. Aplicarea anticorpilor primari a fost precedată de expunerea secțiunilor tisulare cu soluție de citrat de Na, pH 6.0 în scopul demascării epitopilor în baie de apă la temperatura 95°C-96°C a soluției de demascare timp de 20 minute cu timp de pretratare și posttratare total de 60 minute. Neutralizarea peroxidazei endogene cu peroxidase block timp de 5 minute. Aplicarea Protein Blok bloc în decurs de 5 minute. Incubarea secțiunilor cu anticorpii primari a constituit, respectiv 25 minute în cazul (anti-p53) și 30 minute pentru (anti-p57) la temperatura camerei. Ulterior a urmat etapele aplicării anticorpului post primar și a novolink polimer cu expunerea secțiunilor a câte 5 minute fiecare. DAB (3,3' - diaminobenzidină) a fost aplicat drept substrat cromogen timp de 5 minute. Contracolorarea nucleilor s-a efectuat cu Hematoxilină, Leica (RE7164). Produsul final al reacției a fost semnificată prin colorare în maro cu patern nuclear. Apoi, panelul lamelor histologice a fost supuse procedurii de deshidratare și clarifiere prin 2 prize de alcool absolut, o priză mixtă de alcool și toluenă și trei prize de toluenă, fiecare expunere fiind de 5 minute. Procedura finală a constat în montarea lamelor cu soluția BMC-100. În procedura de colorare imunohistochimică manuală a fost aplicată SequenzaTM Immunostaining Center cu folosirea Thermo Shandon Coverplate.

Antibody / clone	Source / incubation time / dilution	Retrieval system / time	Detection / time
P53/DO7	Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle, UK / 25 min / 1:50	Solution Citrat de Na, pH 6.0 / Baie de apă la temperatura de 95°C-96°C / 20 min	Novolink™MaxPolimer, Leica / 30 min
p57/25B2	Leica Biosystems Newcastle Ltd, Newcastle, UK / 30 min / 1:100	Solution Citrat de Na, pH 6.0 / Baie de apă la temperatura de 95°C-96°C / 20 min	Novolink™MaxPolimer, Leica / 30 min

Tabelul 1. Anticorpii utilizați: sursa, diluția, sistem de demascare, sistem de detecție, timp de incubare.

Evaluare microscopică. Expresia pozitivă a p57 în compartimentul germinativ coriovilar și gestațional deciduo-endometrial a fost determinată în baza pozitivității reactive nucleare în celulele deciduale, trofoblastul vilos și trofoblastul extravilos intermediar (control intern pozitiv). Imunopozitivitatea p57 a fost interpretată ca satisfăcătoare (negativă) când celulele stromei coriovilare și ale trofoblastului vilozităților coriale au fost complet negative sau au prezentat o imunoexpresie nucleară în mai puțin de 10% din celule, în prezența concomitentă a controlului intern pozitiv. În calitate de control extern pozitiv au servit vilozitățile coriale și placarde deciduale din placenta umană normală. Controlul extern negativ a fost reprezentat de ficat (imuno reacție negativă), fiind inclus în fiecare set de cercetare. În toate situsurile de cercetare expresia citoplasmatică a fost considerată nespecifică. Metoda de cuantificare a fost aplicată după Gupta și colab. [3]. Cuantificarea celulelor pozitive s-a efectuat la microscopul Axio Imager A2 (Carl Zeiss, Germania) dotat cu cameră de înregistrare AXIOCam MRc5.

Expresia proteinei anti-p53 a fost evaluată în compartimentul vilozităților coriale (componenta epitelială trofoblastică) în toate cazurile, pe o secțiune din bloc de parafină. Inițial, la mărirea x100, s-au identificat zonele cu cea mai marcată expresie nucleară. Ulterior, s-au numărat celulele imunoreactive în trei câmpuri de vedere, la mărirea x400, în raport la 100 celule. Cele 3 valori au servit pentru calcularea valorii medii a indicelui apoptotic (IA/ %). Acesta a reprezentat valoarea procentuală a celulelor colorate pozitiv vs 100 de celule. S-a atribuit următorul scor:

- negativ – în cazul IA < 10%;
- +1 – în cazul IA cuprins între 10-25%;
- +2 – în cazul IA cuprins între 26-50%;
- +3 – în cazul IA > 50%.

Intensitatea imunoexpresiei a fost evaluată ca: 0 (absență); +1 (slabă); +2 (moderată); +3 (pronunțată); Notă:

scorurile 0 și +1 au fost considerate drept negative. În situsurile de cercetare expresia nucleară a fost tratată ca specifică. Metoda de cuantificare a fost aplicată după Qiao S. et al, 1988 [4].

Cuantificarea celulelor pozitive s-a efectuat la microscopul Axio Imager A2 (Carl Zeiss, Germania) dotat cu cameră de înregistrare AXIOCam MRc5.

Analiza datelor. Rezultatele studiului au fost stocate și grupate în baza de date MS Excel 2010. Analiza datelor a fost efectuată folosind programul SPSS (SPSS Statistics 23.0; IBM, Chicago, IL, SUA). S-au aplicat statistici descriptive cu determinarea mediei aritmetice (M) a valorilor p53 și a erorii standard (SE). De asemenea, am comparat valorile IA p53 în LI vs LII, precum și în interiorul LI (mola hidatiform completă vs parțială) prin aplicarea testului t. Pentru a analiza corelațiile intranazologice, am aplicat testul Pearson. Rezultatele au fost considerate semnificative statistic la un $p < 0,05$.

REZULTATE

Rezultatele evaluării fișelor de examinare a cazurilor incluse în lotul (LI) au constatat, că în 33,3% din cazuri, diagnosticul clinic primar a fost stabilit ca molă hidatiformă. Restul cazurilor au fost tractate drept sarcini în evoluție cu avort spontan sau sarcini stagnante, hiperplazie glandulară endometrială în asociere cu sindrom hemoragic. Examinările macroscopice ale produsului avortic în perioada precoce au scos în evidență două subtipuri dominante ale formelor de concept fetal: tip V – concept fetal hidatiform molar (CFHM) și tip VI – concept fetal dezorganizat (CFD), [5], (fig. 1).

Prin testarea imunohistochimică cu anti-p57 a cazurilor examinate în loturile de studiu, conform particularităților profilului imunomorfologic atestat la nivelul trofoblastului vilos (imuno reacție negativă sau pozitivă din partea citotrofoblastului vilos), au fost descifrate două subtipuri a molei hidatiforme gestaționale: mola

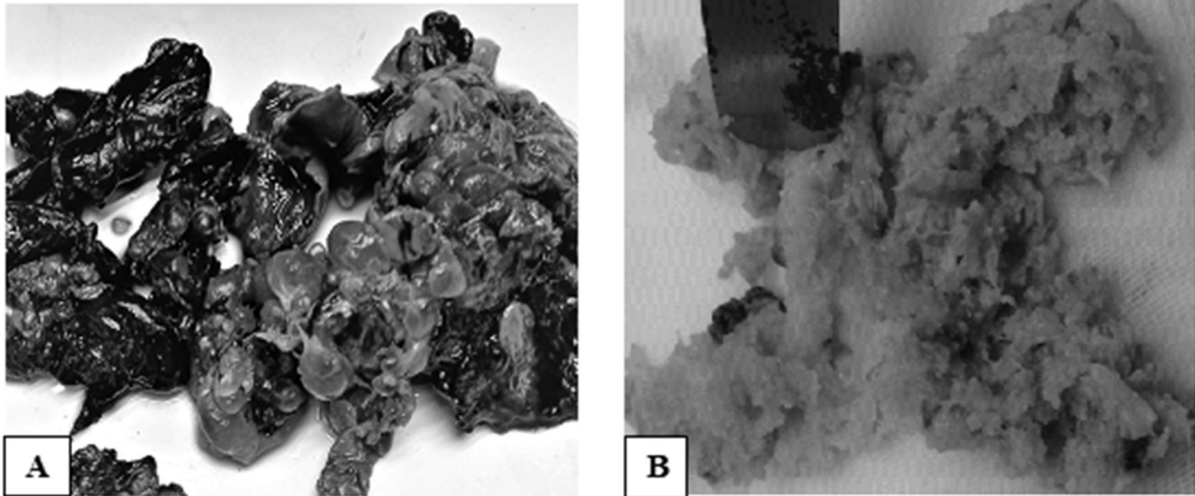


Fig. 1. Particularități macroscopice ale conceptului fetal: a) Aspect molar a sacului germinativ în avort cu modificări brune a plastului decidual și hemoragice în coaguli adezivi (CFHM); b) Aspect semiterciform a conceptului dezintegrat în avort medical (CFD).

hidatiformă completă – 7 cazuri (46.7%) și mola hidatiformă parțială – 8 cazuri (53.3%), (fig. 2 a, b). În toate cazurile studiate, controlul intern pozitiv s-a atestat la nivelul trofoblastului extravilos, în comun cu expresia intensă din partea celulelor deciduale (fig. 2 c). În calitate de control negativ extern au servit hepatocitele ce

nu au prezentat imunoreacție pozitivă [6], (fig. 2d), de comun cu imunoexpresie pozitivă pe material tisular din cadrul conceptului fetal tip VI (fig. 3).

Ulterior, cazurile au fost analizate sub aspectul apoptotic al trofoblastului vilos și a celulelor stromale din situsul corio-vilozitar, redat prin indicele apoptotic (IA) și

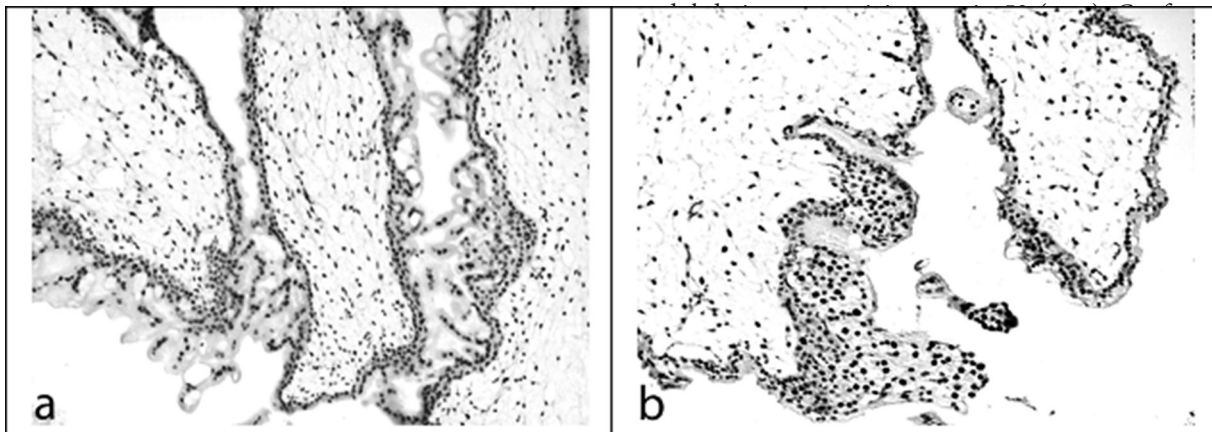


Fig. 2. a) MHC: imunoexpresie negativă a trofoblastului vilos; b) MHP: imunoexpresie pozitivă a trofoblastului vilos. Imunoreacție pentru anti-p57, DAB; x100.

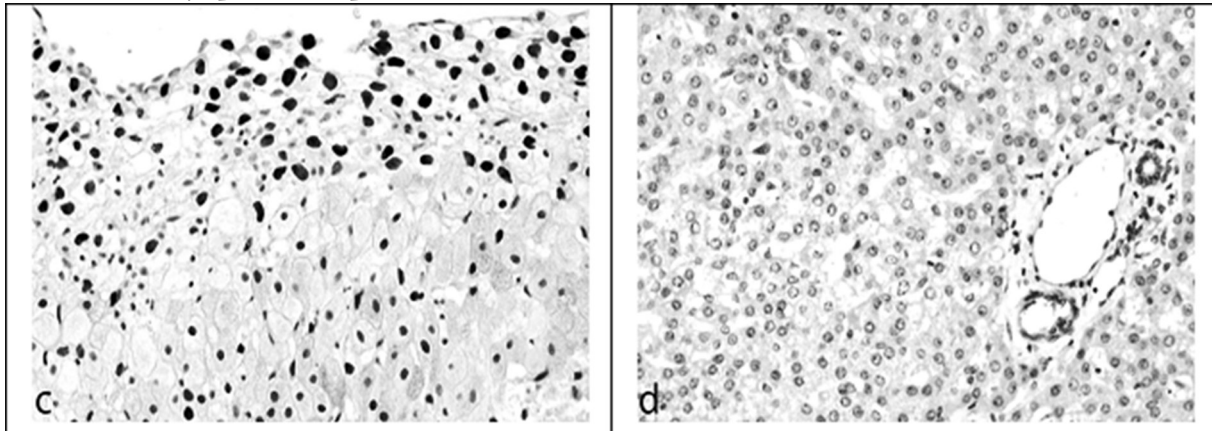


Fig. 2. c) imunoexpresie intensă pozitivă a decidualocitelor și trofoblastului extravilos (control intern pozitiv); d) imunoexpresie negativă a hepatocitelor (control extern pozitiv); Imunoreacție pentru anti-p57, DAB; x200.

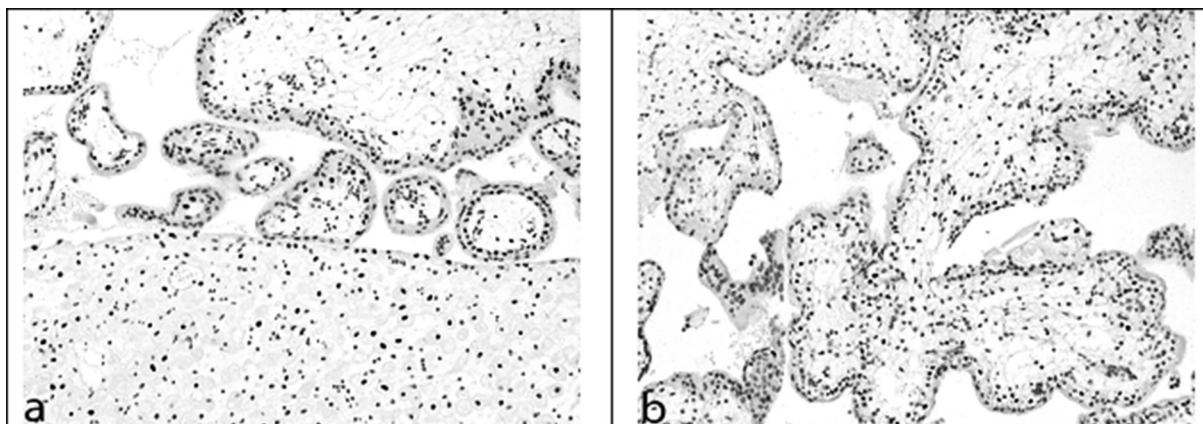


Fig. 3. Sarcină în avort social. Imunoexpresie intensă pozitivă a trofoblastului vilos. Imunoreacție pentru anti-p57, DAB; x100.

Tabelul 1. Valoarea medie și eroarea standard pentru markerul p53

Unitate nozologică	p53 (IA%)		
	Citotrofoblast vilos	Sincitiotrofoblast vilos	Stroma
	M±ES	M±ES	M±ES
MHCompletă	67.85±5.6	9.28±2.71	18.68±3.13
MHPațială	33.14±12.79	6.28±3.87	22.1±8.41
AS/Dorință	27.52±3.74	4.52±0.63	13.61±1.55

și celulelor stromale, valorile numerice de distribuire în raport de subtipurile molei hidatiforme și a lotului control, sunt elucidate în tabelul nr. 1.

Conform rezultatelor obținute, imunoexpresia anti-p53 la nivelul citotrofoblastului vilos a fost atestată maxim în lotul cu patologie molară cu valoarea medie (67.85±5.6), subtipul molar complet fiind net superior atât intragrup, cât și vs grupului de sarcini rezolvate la indicații sociale sau/și la dorință (27.52±3.74) (tab. 1, fig.4).

Pentru a testa ipoteza precum că fiecare entitate morfologică a fost asociată cu valori medii diferite, semnifica-

tive statistice, ale IA p53, a fost efectuat testul t-student. Au fost determinate un șir de corelații statistice intergrup la compartimentul citotrofoblastului vilos: MHC vs MHP (t7,562=2,485, p=0,037), MHC vs AS/D (t0,209=5,874, p=0,000607) și AS/D vd MH (t10,173=2,533, p=0,021). În restul compartimentelor, adică sincitiotrofoblast și stromă vilozitară corelații statistice nu s-au determinat.

La evaluarea imunoexpresiei la nivelul sincitiotrofoblastului, imunoreactivitatea anti-p53 a fost una slabă, cu o valoare medie de 9.28±2.71 în lotul molei hidatiforme complete vs 4.52±0.63 în sarcinile rezolvate la indicații sociale (fig. 5).

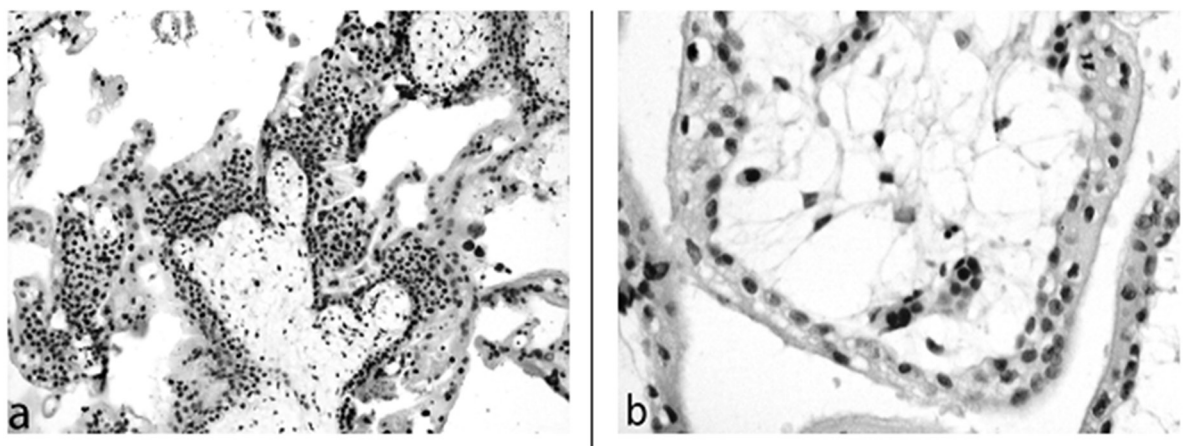


Fig. 4. a) MHC: imunoexpresie înaltă pozitivă a citotrofoblastului vilos. Scor de distribuire (+3); b) AS/D: imunoexpresie slabă pozitivă a citotrofoblastului vilos. Scor de distribuire (+1). Imunoreacție pentru anti-p53, DAB; x100, 400.

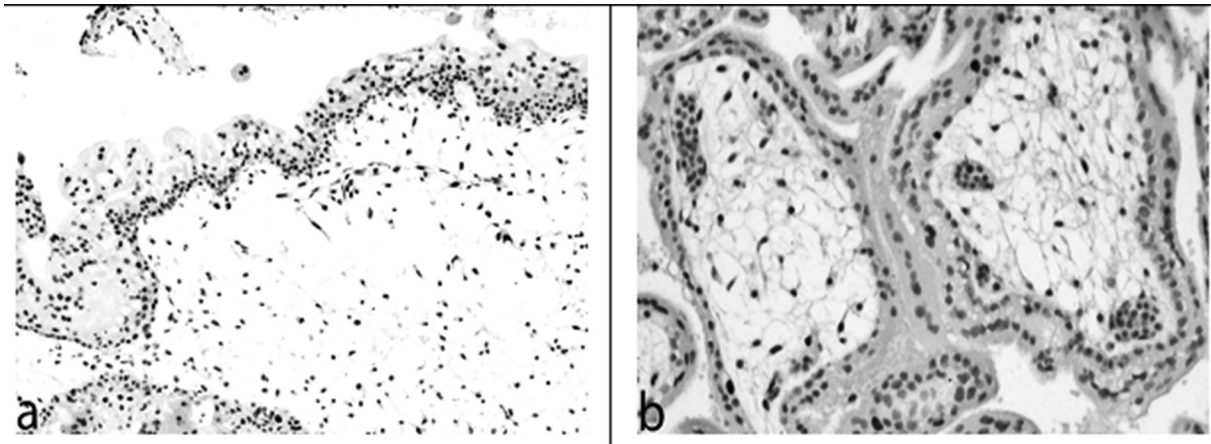


Fig. 5. a) MHC: imunoexpresie slabă pozitivă a sincițiutrofoblastului vilos. Scor de distribuire (+1); b) AS/D: imunoexpresie negativă a sincițiutrofoblastului vilos. Scor de distribuire (0). Imunoreacție pentru anti-p53, DAB; x 100, 200.

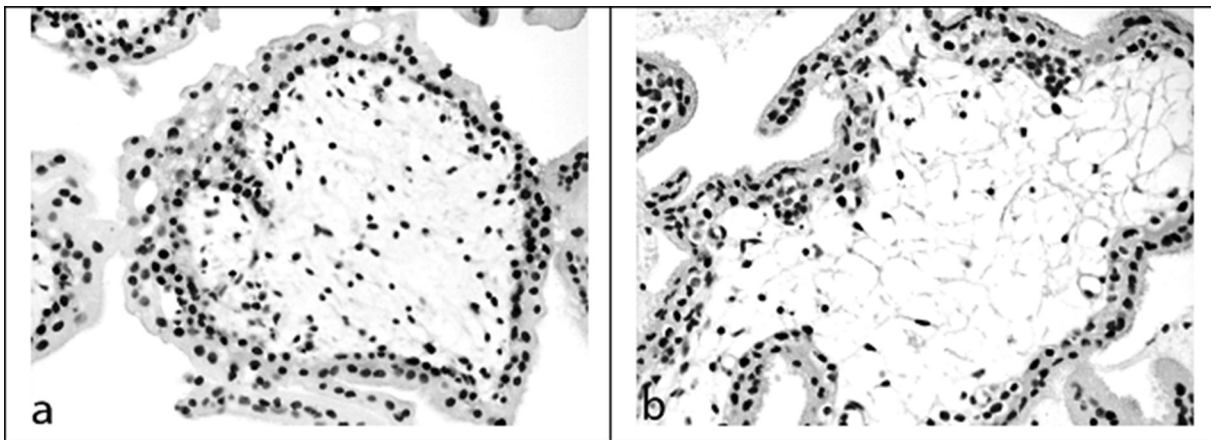


Fig. 6. a) MHC: imunoexpresie înaltă pozitivă a citotrofoblastului vilos și slabă pozitivă în sincitiutrofoblast și în stromă. Scor de distribuire (+3, +1); b) AS/D: imunoexpresie moderată pozitivă a citotrofoblastului vilos și negativă în sincitiutrofoblast și în stromă. Scor de distribuire (+2, 0). Imunoreacție pentru anti-p53, DAB; x200.

Evaluarea imunoreacției cu anti-p53 în compartimentul stromal a determinat o imunoexpresie celulară puțin mai ridicată vs componenta sincițială a trofoblastului vilos în ambele loturi cu un scor de distribuire +1 și 0 (fig. 6).

În compartimentul molar parțial și per total ale formelor molare, rezultatele nu sunt statistic reprezentative. Concomitent, la examinarea intranozologică au fost stabilite un șir de corelații (tab. 2).

La examinarea eseurilor statistice s-a stabilit în ambele subtipuri molare o corelație statistică înaltă ($r=0.808$, $p=0.02$) și ($r=0.852$, $p=0.015$) în lipsa ei în lotul cu sarcini rezolvate la indicații sociale/dorință ($r=0.174$, $p=0.503$).

Ulterior, studiul sa axat pe evaluarea distribuirii imunoreactivității p53 în loturile studiate, fiind reflectată în tabelul 3.

Tabelul 2. Corelații intragrup

	MHC		MHP		AS/D	
	p53 citovilos IA	p53 sincițiuvilos IA	p53 citovilos IA	p53 sincițiuvilos IA	p53 citovilos IA	p53 sincițiuvilos IA
Pearson Corr.	0.808		0.852		0.174	
p	0.028		0.015		0.503	
N	7		7		17	

Notă: Rezultatele au fost considerate semnificative statistic la un $p<0,05$ și au marcate **bold**

Tabelul 3. Repartizarea imunoreactivității p53 (scor)

Unitate nozologică	Citotrofoblast/score				Sincitiotrofoblast/score				Stroma/score			
	0	+1	+2	+3	0	+1	+2	+3	0	+1	+2	+3
MHCompletă	0	0	1	6	4	3	0	0	2	2	3	0
MHPățială	3	1	1	2	5	1	1	0	2	3	1	1
AS/Dorință	2	8	6	1	17	0	0	0	3	13	1	0

Notă: 0 = < 10% celule pozitive (negativ); > 10% celule pozitive (pozitiv): + (10-25%); ++ (26-50%); +++ (> 50%). Intensitatea imunoexpresiei a fost evaluată ca: 0 (absentă); + 1 (slabă); ++ (moderată); +++ (pronunțată):

Notă: 0 și 1 (negative).

În raport de formele nozologice evolute și situsurile de cercetare, în MHC, nivelul citotrofoblastului vilos, 7 cazuri/87.5% au exprimat p53, gradul expresiei variind de la +2 – 1 caz (12.5%) și +3 – 6 cazuri (75%); p53 la nivelul sincitiotrofoblastului a fost exprimată în 3 cazuri/37.5% cu un grad de expresie +3 și lipsa expresiei în 4 cazuri (50%); p53 în stroma coriovilară a fost exprimată în 5 cazuri (62.5%), gradul expresiei variind de la +1 – 2 cazuri (25%) și +2 – 3 cazuri (37.5%), lipsa expresiei fiind atestată în 2 cazuri (25%). Într-un caz (12.5%) expresia acestei proteine nu a putut fi examinată datorită decelării secțiunii de pe lamă în timpul procedurii de demascare.

În MHP expresia p53 la nivelul citotrofoblastului vilos a fost atestată în 4 cazuri (57.1%), gradul de expresie variind de la +1 – 1 caz (14,3%), +2 – 1 caz (14.3%) și +3 – 2 cazuri (28.6%). Lipsa expresiei a fost stabilită în 3 cazuri (42.9%). p53 la nivelul sincitiotrofoblastului a fost atestată în 2 cazuri (28.6%), gradul de expresie variind în limitele +1 și +2 a câte 1 caz (14.3%). Lipsa expresiei a fost constatată în 5 cazuri (71,4%). p53 în stroma coriovilară a fost atestată în 5 cazuri (71.4%), gradul de expresiei variind de la +1 – 3 cazuri (42.9%), +2 și +3 a câte 1 caz pentru fiecare (14.3%). Lipsa expresiei a fost stabilită în 2 cazuri (28.6%).

În sarcinile rezolvate la indicații sociale/dorință expresia p53 în citotrofoblastul vilos a fost determinată în 15 cazuri (88.2%), gradul de expresie fiind de +1 – 8 cazuri (47.1%), +2 – 6 cazuri (35.2%) și +3 – 1 caz (5.9%). Lipsa expresiei a fost determinată în 2 cazuri (11.8%). Expresia p53 în compartimentul sincitiotrofoblastic a fost unul negativ în 100% cazuri. p53 în stroma coriovilară a fost determinată în 14 cazuri (82.4%), gradul de expresie fiind de +1 – 13 cazuri (76.5%), +2 – 1 caz (5.9%). Lipsa expresiei a fost determinată în 3 cazuri (17.6%). Într-un caz (5.6%) expresia acestei proteine nu a putut fi examinată datorită finisării blocului histologic.

DISCUȚII

p53 reprezintă o proteină produsă într-o cantitate mică în toate țesuturile organismului nostru în condiții nor-

male, fiind cunoscută ca genă cu supresie tumorală și negativ acționând asupra diviziunilor celulare. Este o proteină cu masă moleculară de 53KD localizată pe brațul scurt al cromozomului 17p13.1. În condiții patologice la alterarea ADN sau a unui citostres, are loc creșterea semnificativă de secreție, care este urmată de blocarea interfeței în trecerea celulei în faza de sinteză a ciclului celular, urmată de o perioadă de reparare a ADN. În cazul mutațiilor la nivelul genei p53, acest bloc nu are loc și ADN alterat este urmat de replicare, fapt contribuabil patogenetic în inițierea unor leziuni patologice [14]. Rolul biologic a acestei proteine este de a asigura integritatea genomului printr-un spectru larg de activități: în calitate de factor de transcripție, prin inducerea sau inhibarea unor gene, sau în calitate de regulator de proteine în cazul diferitor căi de semnalizare [15]. Stresul genotoxic ca urmare ale multiplelor leziuni severe asupra ADN, induce apoptoza prin activarea proteinei p53. În același timp, pierderile funcțiilor acestei proteine și activitățile dereglate ale sale, contribuie la implicarea ei atât în patologiiile maligne, cât și într-un șir de boli somatice de caractere neurodegenerative, cardiovascular, infecțioase, metabolice etc. [16]. În această ordine de idei, un șir de lucrări au fost efectuate în evaluarea și impactului imunoexpresiei p53 în patologia trofoblastică gestațională prin evaluarea supraexpresiei proteinei cu scop de diagnostic diferențiat sau și de pronostic, dar cu caracter discipant [17]. Studiul dat efectuat de noi a pus în evidență o supraexpresie din partea trofoblastului și anume a citotrofoblastului în prezența unui indice apoptotic predominant în cazul subtipului molar complet vs sarcinilor corespunzătoare lotului de control (67.85±14.82 vs 27.52±15.45) în lipsa unor rezultate reprezentative în lotul cu patologie molară parțială (tabelul 1). Concomitent, intranozologic au fost obținute și un șir de corelații cu caractere pozitive după Pearson în compartimentul trofoblastic lotului hidatiform molar și absente din partea celui de control (tabelul 2). La evaluarea repartizării imunoreactivității pentru p53 în loturile de studiu (tabelul 3), maxim imunoexpresia a fost atestată în grupul cu patologie molară completă (+3) în 75% de cazuri vs sarcinilor rezolvate la

dorință (+1) în 47.1% în compartimentul citotrofoblastic. Aceste rezultate, ca urmare a comparării intergrup au scos în evidență un șir de corelații semnificativ statistice și anume : MHC vs MHP ($t_{7,562}=2,485$, $p=0,037$), MHC vs AS/D ($t_{0,209}=5,874$, $p=0,000607$) și AS/D vd MH ($t_{10,173}=2,533$, $p=0,021$).

Rezultatele date sunt în conformitate cu un șir de studii, care denotă imunoexpresia accentuată și diferențiată în compartimentul citotrofoblastic vilos [17]. Totodată, în studiul dat a fost determinată și o discrepanță în grupul corespunzător sarcinilor evolute cu molă hidatiformă parțială în evaluarea valorii medii și erorii standard pentru markerul p53. În opinia noastră, acest fapt constatat ar putea fi ca rezultat al caracterului polimorf coriovilar monofocal al profilului germinativ. Astfel, pentru a mări acuratețea rezultatelor analizei statistice în compartimentul lotului cu molă hidatiformă parțială, în viitor, se necesită de a continua studiul pe un număr mult mai mare de cazuri.

În acest context, per ansamblu, investigația imunohistochimică prin atestarea imunocolorării cu anti-p53 vine în ajutor ca metodă complementară în diagnosticul diferențiat în cadrul sarcinilor dereglate în termen precoce.

CONCLUZII

Activitatea apoptotică a citotrofoblastului vilos este înaltă în mola hidatiformă completă cu valoare semnificativă statistică foarte mare în lotul MHC vs AS/D. Evaluarea imunohistochimică a proteinei anti-p53 în patologia molară este utilă în diagnosticul diferențiat ca metodă complementară în sarcinile dereglate la termen precoce.

BIBLIOGRAFIE

1. David V., Petrovici V., Globa Tatiana, Carpenco Ecaterina, Plaxivii Ana. Protocolul tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpului anti-p53, NCL-L-p53-DO7, sistemul de detecție NovolinkTMMMaxPolimer (RE7280-K). Certificat de inovator nr. 5894.
2. David V., Fulga V., Sinițina L., Carpenco E., Cecoltan S. Protocolul tehnicii imunohistochimice manuale cu utilizarea anticorpului anti-p57, monoclonal antimouse, NCL-L-p57, clona 25B2, sistemul de detecție NovolinkTMMMaxPolimer (RE7280-k). Certificat de inovator nr. 5893.
3. Gupta M., Vang R., Yemelyanova A. et al. Diagnostic reproducibility of hydatiform moles: ancillary techniques (p57 immunohistochemistry and molecular genotyping) improve morphologic diagnosis for both recently trained and experienced gynecologic pathologists. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2012, 36 (12):1747-1760.
4. Qiao S., Nagasaka T., Harada T., Nakashima N. p53, Bax and Bcl-2 expresion and apoptosis in gestational trophoblast of complete hydatiform mole. *Placenta* 1988; 19:361-9.
5. Carpenco Ecaterina, Petrovici V., Sinițina Lilia, Fulga Veaceslav, David V. Evaluation of Ki67 proliferative marker expression in the trofoblastic disease. *Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(2):
6. David V., Petrovici V., Șaptefrați L., Fulga V., Carpenco Ecaterina, Franț Elena. Evaluation of p57 expression in early disordered pregnancies with molar status vs non-molar ones. *Moldovan Medical Journal*. 2022; 65(2):
7. Tse KY and Ngan HY. Gestational trophoblastic disease. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2012, 26 (3):357-370.
8. Golfier F, Clerc J and Hajri T. Contribution of referent pathologists to the quality of trophoblastic diseases diagnosis. *Hum. Reprod.*, 2011, 26(10):2651-2658.
9. Rath G., Soni S., Prasad C. et al. Bcl-2 ant p53 expressions in Indian women with complete hydatiform mole. *Singapore. Med. J.*, 2011, 52(7):502-507.
10. Uzunlar A., Yilmaz F., Bayhan G. and Akkus Z. Expression of p53, proliferation cell nuclear antigen, and Ki-67 in gestational trophoblastic disease. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2002, 23:79-83.
11. Seon-Yong Jeong, Dai-Wu Seol. The role of mitochondrian in apoptosis. *BMB. Rep.* 2008; 41:11-22.
12. Cardoso SV, Silveira-Junior JB, De Carvalho V. et al. Expresion of metallothionein and p53 antigens are correlated in oral squamous cell carcinoma. *Anti-cancer Res* 2009; 29(4):1189-93.
13. Petignat P., Laurini R., Goffin F. et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 and mutant p53 is increased in hydatiform mole as compared with normal placenta. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 2006: 16(4):1679-84.
14. Raica M., Mederle O., Suciuc C. Histologia pentru patolog. *Curs postuniversitar*, 2006, pag. 125-140.
15. Horn HF, Vousden KH. Coping with stress: multiple ways to activate p53. *Oncogene*, 2007; 26(9):1306-16.
16. Harris SL., Levien AJ. The p53 pathay: positive and negative feedback loops. *Oncogene*, 2005; 24(17):2899-998.
17. Semary SS., Elrahman SA., Mohammed MH. The utility of p53, p63, p57 and Ki67 Immunohistochemistry in the differentiation between hydroptic abortion and molar pregnancy. (Immunohistochemical study). *J Hospital Medicine*, 2018; 73(1):572535.

LARISA CRIVCEANSCAIA

CORECTAREA ÎNCĂLCĂRILOR HEMODINAMICE ÎN ENCEFALOPATIA NEONATALĂ. PRACTICA INTERNAȚIONALĂ

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departament Pediatrie

REZUMAT

Insuficiența hemodinamică apare la până 80% de nou-născuți cu encefalopatie neonatală (EPhi). Nu toți nou-născuții beneficiază de hipotermie terapeutică (HT); există unele indicii că traiectoria leziunilor cerebrale ar putea fi modificată prin monitorizarea neurologică și managementul timpuriu în primele 72 de ore. De asemenea, este posibil ca optimizarea managementului hemodinamic să îmbunătățească și mai mult rezultatele. Cuplarea dintre fluxul sanguin cerebral și metabolismul cerebral este perturbată în EPhi, crescând vulnerabilitatea creierului nou-născutului la leziuni secundare. Monitorizarea hemodinamică este de obicei limitată la măsurarea tensiunii arteriale și la măsurători ecocardiografice funcționale, care pot să nu reflecte cu acuratețe perfuzia creierului. Această revizuire explorează baza de dovezi pentru evaluarea hemodinamică și gestionarea sugarilor cu EPhi în timp ce sunt supuși HT.

SUMMARY

Hemodynamic impairment occurs in up to 80% of infants with neonatal encephalopathy (NE). Not all infants benefit from therapeutic hypothermia (HT); there are some indications that the trajectory of brain injury might be modified by neurologic monitoring and early management over the first 72-hour period. It is also possible that optimizing hemodynamic management may further improve outcomes. The coupling between cerebral blood flow and cerebral metabolism is disrupted in NE, increasing the vulnerability of the newborn brain to secondary injury. Hemodynamic monitoring is usually limited to blood pressure and functional echocardiographic measurements, which may not accurately reflect brain perfusion. This review explores the evidence base for hemodynamic assessment and management of infants with NE while undergoing HT.

INTRODUCERE

Tulburările hemodinamice apar în 80% dintre nou-născuții cu encefalopatie hipoxico-ischemică neonatală (EPhi). Neuromonitorizarea și hipotermia terapeutică precoce în primele 72 de ore de viață reduc gradul leziunilor cerebrale, dar nu toți nou-născuții induși în hipotermie terapeutică au rezultate pozitive. Corectarea tulburărilor hemodinamice este una dintre posibilele rezerve pentru îmbunătățirea rezultatelor în EPhi. În momentul hipoxiei-ischemiei se destruce conexiunea dintre fluxul sanguin cerebral și metabolismul cerebral, aceasta va duce la creșterea leziunilor cerebrale secundare. Monitorizarea hemodinamică se limitează de obicei la monitorizarea tensiunii arteriale și ecocardiografiei funcționale, care pot să nu reflecte cu precizie perfuzia creierului. Acest articol are ca scop evaluarea hemodinamică și corijarea tulburărilor hemodinamice ce apar la nou-născuții cu EPhi. Analizând datele de literatură în abordarea unui nou-născut cu EPhi este

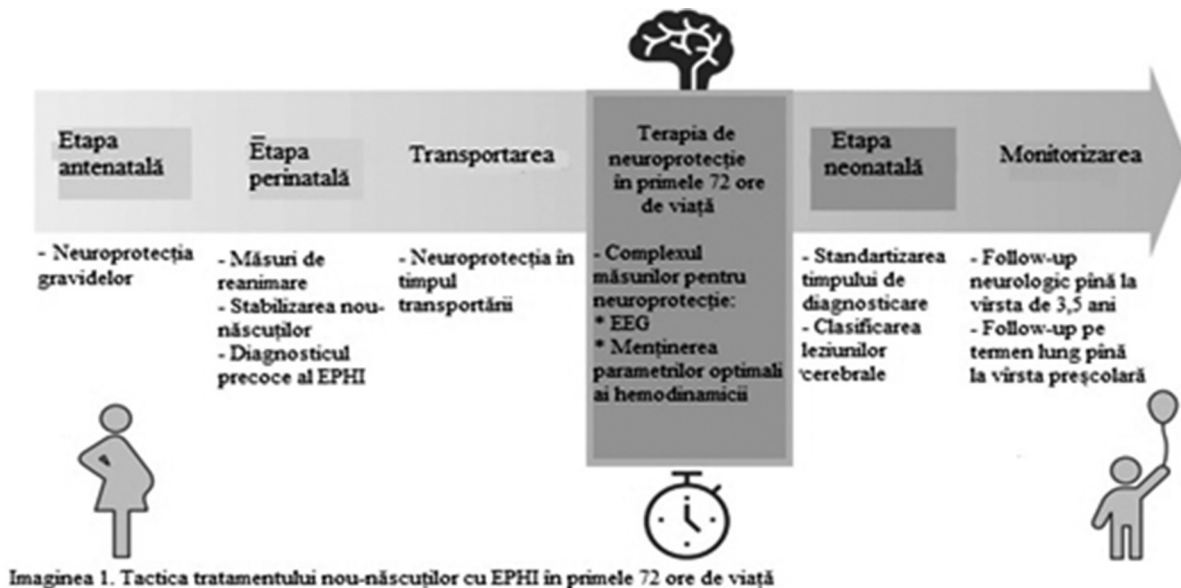
nevoie de a folosi cele mai bune metode de tratament pentru a îmbunătăți perfuzia creierului și a reduce leziunile secundare.

Encefalopatia hipoxică-ischemică este un tip de encefalopatie neonatală cauzată de hipoxemie sistemică și / sau reducerea fluxului sanguin cerebral care rezultă dintr-un eveniment ischemic acut peripartum sau intrapartum. Este o cauză, care poate crește semnificativ mortalitatea și morbiditatea pe termen lung. Encefalopatia neonatală este una dintre cele mai importante cauzele de deces și invaliditate ce apare cu o frecvență de 1-3 la 1000 de nașteri în Marea Britanie [1] și 10-25 la 1000 de nașteri în Africa sub-sahariană [2]. Conceptul de terapie cerebroprotectoare intensivă a fost introdus în ultimii ani în secțiile de îngrijire a nou-născuților din întreaga lume, și încep să se observe rezultate pozitive. Acordarea îngrijirilor neurologice corecte la nou-născuții cu EPhi conform examinării ulterioare prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) se asociază cu reducerea leziunilor cerebrale, zilelor de spitaliza-

re și rezultate bune în cazul formelor ușoare și severe de EPHI [3]. Primele 72 de ore sunt cele mai critice în cazul EPHI. Fereastra de aur în cazul encefalopatiei hipoxico-ischemice (EPHI) sunt primele 6 ore pentru a induce în hipotermia terapeutică (HT). Este știut că gradul afectării cerebrale poate fi modificat în acesta perioadă nu numai datorită monitorizării neurologice și inducerea în HT dar și prin optimizarea hemodinamicii. Datele de literatură descriu că instabilitatea hemodinamică apare în 80% nou-născuți incluși în studiile clinice cu hipotermie, în cazul copiilor care nu au fost induși în hipotermie se determină consecințe [4]. Acest articol se bazează pe medicina bazată pe dovezi iar, diagnosticarea și corectarea tulburărilor hemodinamice la copiii cu forme moderată și severă sunt secundare hipoxiei-ischemiei declanșate în timpul nașterii. Efectele cardiovasculare aparute în cazul EPHI sunt semnificative, ele se manifestă printr-o scădere a perfuziei și contractilității miocardului, ca urmare apare accidentul vascular cerebral primar, cu tulburarea stabilității hemodinamice și redistribuirea sângelui în zonele lezate ale creierului.

O treime dintre copii născuți în asfizie dezvoltă ischemie miocardică tranzitorie, ducând uneori la infarct

miocardic [5]. Cu toate că HT îmbunătățește rezultatele la copii cu EPHI cu forme moderate și severe, dar nu toți copiii ating rezultate bune. Datorită practicii moderne de utilizare a hipotermiei numărul deceselor a scăzut de la 25 la 9%, iar dizabilitatea - de la 20% la aproximativ 16% prin reducerea frecvenței dezvoltării paraliziei cerebrale [6]. Cu toate acestea, retardul mental poate fi observat chiar și în absența paraliziei cerebrale [7]; este necesar să se găsească modalități de îmbunătățire în aceste cazuri. Relația dintre tulburările hemodinamice în faza subacută a hipoxiei și optimizarea protecției creierului este neclară. De obicei preparatele inotrope se administrează în cazul hipotensiunii arteriale în timpul reanimării (TA) sau în caz de bradycardie. Sarcina noastră este de a forma o abordare sistematică a unui copil cu EPHI și perturbarea hemodinamicii cu evaluarea cauzei, oferind terapie individualizată pentru a optimiza perfuzia creierului și a reduce consecințele secundare. Deoarece terapia de rutină pentru EPHI forma moderată și severă include HT în primele 72 ore, discutăm despre efectele hemodinamice ale hipotermiei și încălzirii, precum și despre modalitățile de optimizare a suportului cardiovascular și a perfuziei creierului în timpul HT.



Imaginea 1. Tactica tratamentului nou-născuților cu EPHI în primele 72 ore de viață

FIZIOPATOLOGIA DISFUNȚIEI CARDIOVASCULARE N ENCEFALOPATIA NEONATALĂ

Efectul hipoxiei și ischemiei asupra sistemului cardiovascular a fost descris în detalii de M. Popescu et al. (2020) [8]. Necătând la mecanismele compensatorii inițiale care prevăd redistribuirea fluxului sanguin către inimă și creier, hipoxia prelungită duce în cele din urmă la ischemie miocardică. Cardiomiocitele la nou-născuți sunt relativ adaptate la un mediu hipoxic datorită metabolismului glicolitic. Cu toate acestea, mecanismele de apărare antioxidantă sunt subdezvol-

tate, astfel mușchiul cardiac este vulnerabil la leziuni de reperfuție. Reoxigenare și reperfuția care apare după resuscitarea efectivă, duc la activarea căilor apoptotice. Trecerea de la circulația intrauterină la cea postnatală se caracterizează printr-o scădere a rezistenței vaselor pulmonare, se schimbă direcția fluxului sanguin de la stânga la dreapta prin canalul arterial și fereastra ovală se închide. Hipoxia duce la un dezechilibru în favoarea supraproducției de endotelina-1, ceea ce duce la inhibarea sintetazei de oxid nitric, iar scăderea producției de oxid nitric (NO) și vasoconstricția măresc rezistența vasculară pulmonară, astfel în unele cazuri - se dezvoltă hipertensiunea pulmonară persistentă (HTPP) a

nou-născutului. Într-o analiză secundară a 2 studii de inducere în hipotermie [9], HTPP s-a dezvoltat la 20-22% dintre nou-născuții cu EPHI și a fost asociată cu o creștere semnificativă a mortalității. Factorii asociați cu dezvoltarea HTPP în EPHI includ comorbidități la nivelul plămânilor (aspirație de meconiu, hemoragie pulmonară), acidoză severă și sepsiul.

HTPP se dezvoltă ca urmare a unui cerc vicios: rezistență vasculară pulmonară crescută, flux sanguin pulmonar redus, oxigenare redusă și șuntarea de la dreapta la stânga prin canalul arteriovenos secundară hipertensiunii pulmonare. Pot apărea modificări atât în VS cât și VD[10]. Reducerea perfuziei pulmonare duce la reducerea întoarcerii venoase pulmonare în atrium stâng, reducând umplerea și ejecția VS. Creșterea postsarcinii VD poate duce la dilatarea și insuficiența VD, afectând și mai mult fluxul sanguin pulmonar, reducând astfel livrarea sistemică și cerebrală de oxigen.

Capacitatea miocardului neonatal de a răspunde la modificările hemodinamice în timpul adaptării tranzitorii postnatale și după hipoxia ischemică sunt limitate. La nivel celular organizarea miocardului nou-născutului este subdezvoltată. Miocardul este format din miofibrile dezorganizate cu mai puține componente contractile și comunicări excitație-contrație decât miocardul unui matur. În plus, trecerea de la un metabolism anaerob intrauterin ineficient la un metabolism aerob postnatal mai eficient are loc întârziat, după o perioadă de hipoxie, ceea ce reduce contractilitatea inimii. Un sistem nervos autonom subdezvoltat, chiar și la cei născuți la termen, și insuficiența suprarenală, care este prezentă la un copil bolnav, pot contribui și mai mult la scăderea capacității miocardului de a răspunde la tulburările hemodinamice.

EVALUAREA STĂRII CARDIOVASCULARE ȘI A PERFUZIEI CEREBRALE LA NOU-NĂSCUȚII CU ENCEFALOPATIE

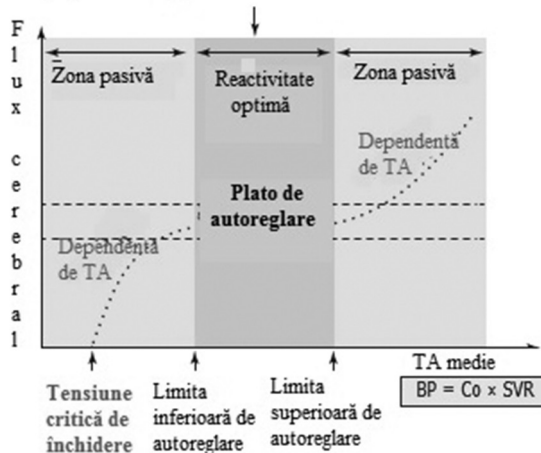
Perfuzia cerebrală depinde de gradientul presiunii arteriale și de tonusul vascular cerebral. Fluxul sanguin cerebral, funcția și metabolismul sunt strâns legate: întreruperea acestei legături care are loc în cazul hipoxiei contribuie la afectarea creierului [11]. Acest lucru este exacerbat de o scădere a fluxului sanguin cerebral în prima zi de viață și o creștere progresivă în următoarele zile, în funcție de gradul de afectare [12], rezultând o vulnerabilitate crescută a creierului la ischemie, urmată de hiperperfuzie. Prin urmare, capacitatea de a controla și optimiza perfuzia cerebrală este esențială pentru prevenirea leziunilor ischemice. În practică, evaluarea hemodinamicii la nou-născuți se limitează adesea la măsurarea tensiunii arteriale (TA), a frecvenței cardiace (FCC) și a unor parametri clinici (timpul de umplere a capilarelor, diferența de temperatură centrală/periferică și diureza). Valoarea TA este adesea factorul principal ce indică decizia de a interveni. Cu toate acestea, pragul

critic al TA pentru menținerea perfuziei cerebrale adecvate este necunoscută și poate varia în funcție de diferite afecțiuni [13]. TA este o variabilă dependentă care se bazează pe produsul a două variabile independente reglate de organism: debitul cardiac (DC) și rezistența vasculară sistemică (RVS). DC este definit ca produsul dintre volumul vascular cerebral și ritmul cardiac și poate fi măsurat prin ecocardiografie neonatală țintită (EchoCG) – un instrument folosit pentru a evalua performanța cardiovasculară și a rafina intervențiile terapeutice în acest grup cu risc ridicat [14, 15]. RVS poate fi derivată din cunoașterea TA arteriale medii (TAM) și DC, totuși fluxul sanguin sistemic nu întotdeauna corelează direct cu circulație organului specific.

Mecanismul de autoreglare cerebrală menține constant fluxul sanguin cerebral ca răspuns la modificările presiunii de perfuzie cerebrală, protejând creierul de leziuni. Autoreglarea cerebrală este influențată de factori patologici multipli care cresc susceptibilitatea creierului la leziuni secundare modificărilor TA sistemice [13]. Tonusul vascular cerebral în creierul sănătos este menținut printr-un echilibru între vasodilatație și vasoconstricție. Fluxul cerebral este menținut într-o fereastră strânsă, cu o limită superioară și inferioară de autoreglare (Fig. 2), adesea măsurată ca reactivitate la presiune.

Factorii cu rol în reglarea metabolică tonusului vascular

- * PaCO₂
- * PaO₂, Ca, glucoza
- * K, H, adenzina, prostanoizi



Imaginea 2. Autoreglarea cerebrală

Tranziția din această zonă la zone pasive are ca rezultat modificări dependente de TA în fluxul sanguin cerebral și apare atunci când TA scade în afara intervalului de autoreglare. Scăderea TA sub presiunea critică rezultă ca creierul în curs de dezvoltare să fie susceptibil la leziuni ischemice de hipoperfuzie, în timp ce hipertensiunea poate duce la afectarea hiperperfuziei. Pragul de autoreglare cerebrală depinde de termenul de gestație, vârsta postnatală și factorii vasoactivi [16].

La un nou-născut sănătos, răspunsul de autoreglare a

fluxului sanguin cerebral este strâns legat de cererea metabolică. Deși TA joacă un rol important în asigurarea fluxului sanguin cerebral, Greisen și colab. (2005) au raportat că relația dintre pCO₂ și fluxul cerebral este exponențial și poate fi mai important decât reactivitatea presiune-flux [17]. Vasodilatația apare și ca răspuns la PaO₂ scăzut, pCO₂ ridicat, nivel scăzut de glucoză și calciu, nivel crescut de potasiu, acidemia secundară hipercarbiei sau acidozei lactice, precum și nivel crescut de adenzină și prostanoizi [16, 17].

După HI perinatală severă, hipoperfuzia cerebrală inițială este urmată de hiperperfuzie previzibilă. Această creștere a fluxului cerebral în 2-3 zile la nou-născuții cu encefalopatie neonatală (EN) reflectă o stare de vasodilatație maximă ca răspuns la eliberarea de factori vasoactivi și este asociată cu un rezultat nefavorabil al dezvoltării neurologice [18] chiar și cu HT [19]. Nu există dovezi că tratamentul agresiv al hipotensiunii arteriale reduce leziunea cerebrală în timpul evoluției leziunii în encefalopatia neonatală.

Spectroscopia în infraroșu apropiat (NIRS) oferă capacitatea de a evalua continuu fluxul sanguin regional cerebral, oxigenarea regională și metabolismul oxidativ mitocondrial. Ea poate joacă un rol important atunci când este combinat cu ecocardiografia funcțională în ghidarea intervențiilor terapeutice în encefalopatia neonatală pentru prevenirea leziunilor secundare ale creierului. Într-un studiu clinic randomizat de fază II asupra nou-născuților prematuri, o abordare de management bazată pe NIRS a redus mediana duratei de hipoxie și hiperoxie cu 58% [95% interval de încredere (IC) 35–73%, p<0,001] comparativ cu îngrijirea clinică fără NIRS [20]. Deși studiile similare la nou-născuți la termen nu au fost încă publicate, autoreglarea cerebrală afectată în EN a fost demonstrată folosind NIRS [11].

A. Massaro et al. [21] au folosit indicele de pasivitate la presiune (PPI) derivat dintre diferența de hemoglobină (HbD, măsurarea oxigenării intravasculare, marker surrogat al fluxului sanguin cerebral) și TAM și au arătat că nou-născuții care au murit sau au dezvoltat leziuni cerebrale moderate până la severe la RMN, au prezentat perioade mai lungi și mai semnificative de pasivitate a presiunii cerebrale. Deteriorarea reactivității la presiune poate duce la leziuni cerebrale suplimentare. Folosind măsurarea continuă a indicilor de reactivitate pe baza NIRS, modificările autoreglării cerebrovasculare pot fi monitorizate și este posibilă identificarea tensiunii arteriale optime (TAM) în punctul cu cea mai păstrată capacitate de autoreglare. Avantajul utilizării indicelui de autoreglare cerebrală constă în îngrijirea individualizată în timp real.

Monitorizarea continuă folosind oximetria cerebrală cu NIRS în EPHI poate prezice, de asemenea, rezultate neurologice [25]. Scădere post-HI a oxigenării cerebrale este mai puțin pronunțată la nou-născuți cu leziuni cerebrale ulterioare comparativ cu nou-născuții fără leziuni cerebrale [26], reflectând probabil perfuzia de lux și

utilizarea deficitară a oxigenului rezultată din disfuncție mitocondrială. Studiile atât în perioada pre-răcirii, cât și în perioada răcirii au indicat: o diferență semnificativă în oxigenarea cerebrală după encefalopatia neonatală între grupurile cu sau fără dovezi de leziune cerebrală [26, 27]. Sensibilitatea și specificitatea oxigenării cerebrale pentru a prezice un rezultat advers în primele 10 ore de HT au fost de 100 și 83% în studiul lui S. Peng et al. [26]. P. Lemmers et al. Au indentificat cea mai mare valoare predictivă la 24–30 de ore de viață, cu o sensibilitate de 92% și o specificitate de 64% [27].

Reactivitatea metabolică cerebrală perturbată a fost asociată cu un grad mai mare de deteriorare la RMN, raportul Lac/NAA talamic pe rezonanța magnetică nucleară cu emisie de protoni (MRS) și rezultat neurologic slab [28]. Recent, R. Giesinger et al. au folosit o combinație de ecocardiografie funcțională, NIRS și RMN pentru a evalua relația dintre disfuncția miocardică și severitatea leziunilor cerebrale la RMN sau deces [14]. Insuficiența ventriculară dreaptă a prezis în mod independent decesul și/sau modificări patologice la RMN. La nou-născuții cu funcția VD afectată la ecocardiografie, saturația cerebrală regională de oxigen (rSO₂) pe NIRS a fost mai mare, iar extracția fracțională de oxigen a țesuturilor (FTOE) mai scăzută, reflectând o activitate metabolică redusă la nivelul creierului din cauza disfuncției mitocondriale severe. O abordare clinică bazată pe NIRS este promițătoare în tratamentul EPHI deoarece poate contribui la îmbunătățirea stabilității hemodinamicii cerebrale și a metabolismul după leziunile hipoxiei ischemice.

Deși monitorizarea continuă a metabolismului oxidativ cerebral folosind citocrom-C-oxidaza sau rata metabolică cerebrală a oxigenului (CMRO₂) de la dispozitivele optice mai noi încă nu au intrat încă în practica clinică, informații importante pot fi obținute din oximetria cerebrală disponibilă comercial pentru a monitoriza modificările fiziopatologice în creier. Eterogenitatea senzorilor și metodologia utilizată în diferite dispozitive NIRS, precum și variația terminologiei utilizate de producători, pot complica interpretarea constatărilor între studii, dar majoritatea monitoarelor de oximetrie disponibile comercial au arătat o corelație rezonabilă între valorile măsurate ale oxigenării cerebrale [11].

TULBURĂRILE HEMODINAMICE ȘI NEUROLOGICE REZULTATE EPHI

Datele privind rezultatele neurodezvoltării pe termen lung în rândul nou-născuților cu tulburări cardiovasculare în EPHI sunt limitate. P. Shah și colab. [29] nu au raportat nici o asociere între leziunea cardiovasculară și rezultatele adverse ale dezvoltării neurologice după asfizia intrapartum. Definiția compromiterii cardiace în acest studiu a fost nespecifică, deoarece a inclus modificări ischemice pe electrocardiogramă, care sunt observate și la nou-născuții sanatosi [30]. Nici-un studiu

clinic până în prezent nu a investigat beneficiul terapeutic al suportului inotrop asupra instabilității hemodinamice în raport cu rezultatele la sugarii cu NE. DiSessa și colegii [31] au raportat un mic studiu controlat randomizat care investighează efectele cardiovasculare ale dopaminei față de placebo la 14 sugari după HI. Nu s-a observat niciun beneficiu de tratament, deși sugarii au necesitat TAM > 50 mmHg pentru a fi eligibili pentru intrarea în studiu și, prin urmare, nu au fost compromisi hemodinamic.

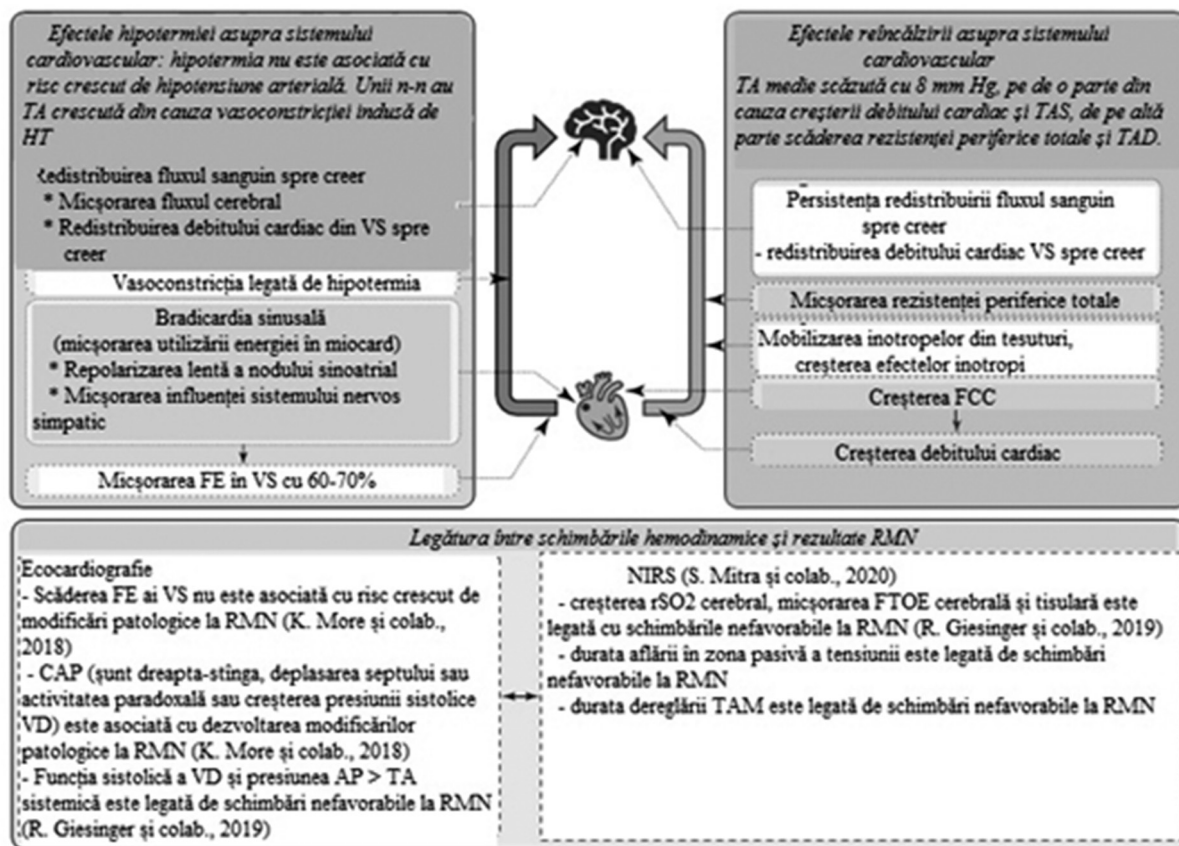
Două studii recente care au utilizat HT la nou-născuții cu EPHI au raportat modificări patologice a creierului identificate prin metode de neuroimagică la nou-născuții cu hipotensiune arterială tratați cu inotropi. Aceste studii au utilizat TAM < 40 mmHg ca principală indicație pentru corectarea terapeutică. K. Mohammad și colab. [32] au observat că primirea suportului inotrop în primele 72 de ore de viață a fost asociată cu o creștere de trei ori a șanselor de mortalitate neonatală sau a unui RMN anormal.

Grupul care a primit inotropi au fost, de asemenea, mai susceptibili de a avea boli severe; cu toate acestea, hipotensiunea arterială a rămas un predictor semnificativ al constatărilor RMN adverse după ajustare. Acest studiu a arătat, de asemenea, o creștere a mortalității și a leziunilor cerebrale la EEG și RMN în rândul nou-născuților cu hipotensiune arterială rezistentă, care au primit mai mult de un inotrop. A. Al Balushi et al. [33] au ra-

portat, de asemenea, hipotensiunea tratată cu inotropi ca un predictor independent al leziunilor cerebrale la RMN la nou-născuții cu forme moderate până la severe de EPHI. R. Bashir și colab. au raportat un risc crescut hemoragie intraparenchimatosa (OR 3,3; IC 95% 1,2-9,2) la nou-născuții care necesită suport inotrop, chiar și după ajustarea pentru severitatea EPHI [34], dar nu au putut concluziona dacă inotropii sunt cauza hemoragiei.

Baza de dovezi pentru alegerea inotropilor pentru a gestiona nou-născuții hipotensivi cu EPHI este limitată. A. Al Balushi et al. [33] au raportat o creștere a leziunilor cerebrale la RMN la nou-născuții tratați cu dobutamina, în timp ce K. Mohammad și colab. [32], R. Bashir et al. [34] au raportat o creștere a leziunilor cerebrale la nou-născuții tratați cu dopamină și dobutamina. Deși aceste studii nu au fost concepute pentru a determina inotropul de elecție, ele evidențiază lipsa de dovezi cu privire la cel mai bun management al sugarii hipotensivi cu EPHI.

În ansamblu, datele sugerează că tratarea hipotensiunii, spre deosebire de debitul cardiac scăzut sau scăderea fluxului regional, nu reduce mortalitatea și morbiditatea în EPHI. Managementul instabilității hemodinamice este un echilibru între prevenirea leziunilor de hipoperfuzie ca urmare a hipotensiunii sistemice și prevenirea leziunilor de hiperperfuzie ca urmare a perfuziei cerebrale de lux. Ecocardiografia neonatală țintită și



Imaginea 3. Efectele hipotermiei terapeutice și reîncălzirii corporale asupra sistemului cardiovascular

perfuzia cerebrală regională cu NIRS pot fi abordarea adecvată pentru îmbunătățirea rezultatului la nou-născuții în stare critică cu EPHI.

IMPACTUL HIPOTERMIEI TERAPEUTICE ASUPRA SISTEMULUI CARDIOVASCULAR

În perioada critică (primele 72 ore) nou-născuții cu EPHI forma moderată până la severă sunt expuși la HT până la 33,5 °C. Mecanismele de protecție a creierului în timpul HT sunt multifactoriale [35]; studiile pe animale sugerează, de asemenea, un efect cardioprotector al HT [36]. Semnele clinice tipice ale insuficienței cardiovasculare în timpul HT pot să nu fie determinate în mod fiabil ca urmare a răspunsului fiziologic la hipotermie. Apare vasoconstricția, ceea ce reduce timpul de umplere capilară. Diferența de temperatură între SNC și periferie este perturbată de răcirea activă a întregului corp. Diureza poate scădea ca răspuns la leziunea HI. Bradicardia sinusală apare din cauza influenței mai reduse a sistemului nervos simpatic asupra ritmului cardiac și a repolarizării diastolice încetinite a nodului sino-atrial (fig. 3).

Această bradicardie relativă poate duce la o cerință mai mică de energie a mușchilor miocardici, ceea ce duce la un efect protector, în timp ce utilizarea terapiei cardiovasculare cu efect cronotrop pozitiv poate crește cerințele metabolice. Reducerea frecvenței cardiace cu HT duce la o scădere cu 60–70% a debitului VS; deoarece activitatea metabolică a organismului scade cu HT. Acest debit cardiac mai scăzut, este probabil suficient să îndeplinească cerințele metabolice ale nou-născutului și poate să nu sugereze șoc decompensat.

HT nu este asociată cu un risc crescut de hipotensiune arterială din cauza vasoconstricției induse de HT. Studiile pe termen scurt ale RMN-ului cerebral au arătat că afectarea VS în timpul hipotermiei nu a fost asociată cu rezultate adverse pe RMN [14, 37].

În studiile pe animale [39], hipotermia a fost asociată cu o creștere a rezistenței vasculare pulmonare; cu toate acestea nu s-a atestat un risc crescut de dezvoltare a HTPP [40]. Este important de menționat că aceste studii nu au fost capabile să determine severitatea HTPP, iar în unele studii, HTPP a făcut parte din criteriile de excludere. Mai multe studii demonstrează că HTPP în EPHI este asociată cu rezultate anormale ale oxigenării regionale a creierului [41] și a RMN [37, 42], din cauza riscului de debit cardiac preductal mai scăzut (ca urmare a deficienței funcției VD și a reducerii preîncărcării AS) și a reducerii fluxului cerebral. Într-o serie de cazuri la nou-născuți cu EPHI, cea mai severă afectare a oxigenării cerebrale a fost asociată cu semne clinice de șunt de la dreapta la stânga [41]. Cu toate acestea, administrarea preparatelor inotrope pentru a crește debitul cardiac și oxidul nitric inhalat, care crește întoarcerea venoasă, ar putea, de asemenea, exacerba leziunea de reperfuzie. O imagine RMN normală este asociată cu un flux sanguin

în cerebral mai scăzut (care este chiar mai mic decât în timpul HT), în timp ce modificările patologice la RMN sunt asociate cu un flux cerebral mai mare (care de obicei crește progresiv în timpul HT) [43, 44] (vezi Fig. 3).

Hiperperfuzia și hiperoxemia asociată sunt probabili factori secundari care exacerba leziunile și menținerea fluxului cerebral în intervalul optim, ceea ce poate îmbunătăți rezultatele. În timpul reîncălzirii, S. Noori și colab. au arătat că debitul cardiac crește semnificativ secundar unei creșteri a ritmului cardiac; aceasta este asociată cu creșterea fluxului sanguin renal. [45].

Scăderea rezistenței vasculare periferice și a tensiunii arteriale diastolice, împreună cu o creștere a debitului cardiac și a tensiunii arteriale sistolice, are ca rezultat o reducere globală a tensiunii arteriale medii cu 8 mm Hg. (Vezi fig. 3). Este important de menționat că modelul de redistribuire a fluxului cerebral în creier, observat în timpul HT se păstrează. De asemenea, este important de menționat că inotropii administrați în perioada de reîncălzire pot fi mobilizați din tesuturile sechestrate și au un efect sporit în timpul reîncălzirii. S-a raportat că perioadele de desaturare sunt mai frecvente în perioada de reîncălzire, iar nou-născuții pot prezenta un risc crescut de a dezvolt o criză de hipertensiune pulmonară [41, 46], necesitând ECMO. Prin urmare, reîncălzirea este o perioadă vulnerabilă în care este important să se evite fluctuațiile mari ale fluxului cerebral. În timpul perioadei de reîncălzire, poate fi necesară ajustarea preventivă a inotropilor pentru a evita hipertensiunea iatrogenă și creșterea fluxului sanguin cerebral.

ABORDĂRILE TERAPEUTICE

Abordarea îngrijirii cardiovasculare trebuie să țină cont de faza HT sau de faza de reîncălzire. La nou-născuți, se recomandă ecocardiografia funcțională, deoarece în EPHI se poate dezvolta HTPP și disfuncția atât a VS cât și a VD. Utilizarea NIRS cerebrale poate ghida clinicianul în determinarea modificărilor hemodinamicii cerebrale și ale metabolismului oxidativ după leziune [11] și, de asemenea, prezintă o oportunitate timpurie de a evalua severitatea leziunii la patul pacientului. Managementul cardiac și cerebrovascular folosind ecocardiografia funcțională și NIRS cerebral, va permite evaluarea leziunii HI și a răspunsului la terapie care apar în timpul HT. Dovezile actuale a utilizării inotropilor la sugarii cu EPHI au fost revizuite de grupul McNamara [15], Joynt și Cheung [47], Dempsey și Rabe [48] și Gupta și Singh [49].

Principiile cheie în legătură cu abordarea îngrijirii cardiovasculare în EPHI sunt următoarele:

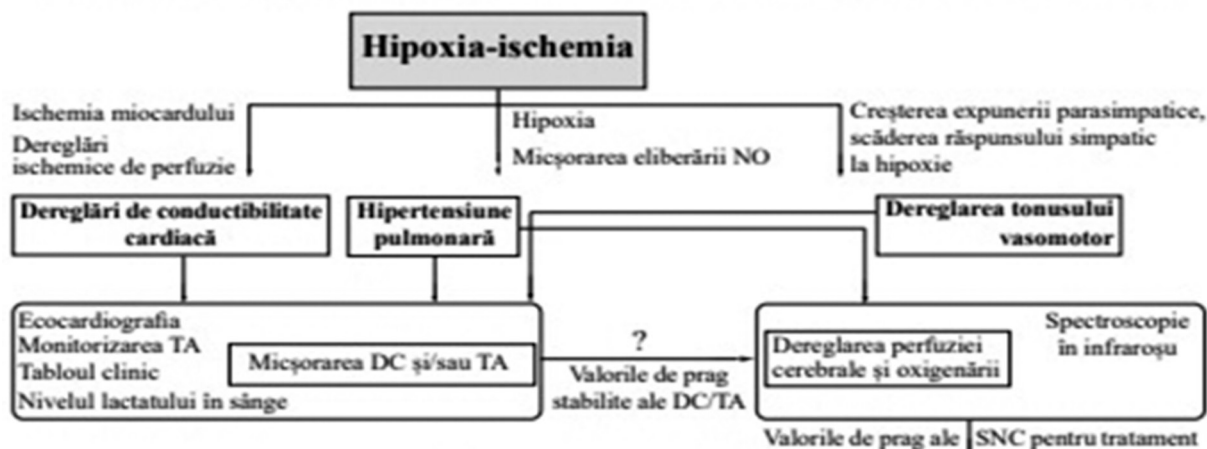
- Evitați încărcăturile de volum mare în timpul resuscitării, cu excepția cazului în care există indicii caracteristici unei posibile hipovolemii, având în vedere asocierea dintre creșterea fluxului cerebral și rezultatul slab.
- Echilibrați riscurile utilizării inotropilor cu potențiala creștere iatrogenă a leziunii de reperfuzie.

- Stabilizarea unui nou-născut cu EPHI cu probleme de oxigenare ar trebui să precedă expunerea la HT, deoarece HT poate crește gradul de vasoconstricție pulmonară.
- În absența disponibilității ecocardiografiei și NIRS, TA optimă bazată pe studii clinice [22-24] trebuie menținut probabil în intervalul normal, totuși TA nu reflectă întotdeauna cu acuratețe fluxul sanguin cerebral, prin urmare, abordarea țintită a TA trebuie efectuată cu precauție.

Ecocardiografia neonatală țintită poate fi utilizată pentru a ajuta la ghidarea intervenției după cum urmează: [48] (Fig. 4).

- În prezența disfuncției miocardice și a rezistenței vasculare crescute, dobutamina poate fi cel mai potrivit agent de primă linie pentru a crește volumul și debitul cardiac și pentru a reduce postsarcina.
- În prezența disfuncției miocardice și a rezistenței vasculare scăzute, este necesar să se utilizeze medicamente cu efect atât inotrop, cât și vasopresor.

Tactica de corijare a dereglărilor cardiovasculare la nou-născuți cu EPHI



Tactica tratamentului			
Simptome clinice	Rezultate EcoCG	Grupuri de medicamente	Medicamente
Mășorarea TA, oxigenarea normală	Mășorarea debitului cardiac VS și VD	Inotropi	Linia 1: Dobutamină Linia 2: Adrenalină. Hidrocortizon în caz de hipotensiune refractară
Mășorarea TA și oxigenării	Hipertensiunea pulmonară persistentă + absența insuficienței ventriculare stângi	Vasodilatatoare pulmonare și vasopresoare conform indicațiilor	Linia 1: inhalarea oxidului nitric, normalizarea oxigenării. Linia 2: vasopresină sau norepinefrină (prostaglandine E1 în CAP, hidrocortizon în hipotensiune refractară)
	Insuficiența ventriculară stângă + hipertensiunea pulmonară persistentă	Inotropi + vasodilatatoare pulmonare. Menținerea șuntului dreapta-stânga pentru a facilita fluxul sanguin sistemic	Linia 1: dobutamină, rostaglandine E1 în caz de CAP. Linia 2: adrenalină, hidrocortizon în caz de hipotensiune refractară
	Insuficiența ventriculară dreapta + hipertensiunea pulmonară persistentă	Inotropi + vasodilatatoare pulmonare. Reducerea postîncărcării VD și menținerea preîncărcării VD adecvate	Linia 1: dobutamină, inhalarea oxidului nitric. Linia a 2-a: prostaglandine E1 în caz de CAP. Linia a 3-a: vasopresină sau norepinefrină. Hidrocortizonul în caz de hipotensiune refractară
Inotrop sau hronotrop Creșterea debitului cardiac	Dobutamin Adrenalin Noradrenalină Hidrocortizonă	Inotrop sau hronotrop Predominant Moderat Predominant	Vasopresoare Creșterea TA
	Milrinonă	Adrenalina: micșorarea raportului: presiunea AP/presiunea sistemică.	Vasopresină
		NO	Vasodilatator pulmonar Reducerea RVP

- În EPHI forma severă, insuficiența suprarenală se poate prezenta ca hipotensiune arterială refractară, iar administrarea de hidrocortizon poate îmbunătăți funcția cardiovasculară.
- În prezența HTPP, evaluarea ecocardiografică este esențială. Dobutamina este, de asemenea, o alegere potrivită, deoarece îmbunătățește debitul cardiac și poate oferi un anumit sprijin în fluxul sanguin pulmonar. Nou-născuții cu afectarea VD și CAP pot beneficia de perfuzie cu doză mică de prostaglandină E1 pentru a menține permeabilitatea canalului arterial. Pe lângă suportul inotrop, poate fi necesar NO inhalat pentru a reduce rezistența vasculară pulmonară. Cu toate acestea, această decizie trebuie abordată cu atenție, deoarece administrarea de NO poate duce la afectarea creierului din cauza hiperperfuziei.

CONCLUZII

Nou-născuții la termen cu EPHI forma moderată și severă au un risc mare de a dezvolta șoc decompensat și leziuni cerebrale secundare, din cauza fiziologiei circulatorii de tranziție. Cu toate acestea, monitorizarea hemodinamică actuală este limitată în mod obișnuit la măsurarea tensiunii arteriale, care nu reflectă bine fluxul sanguin cerebral. Nici un studiu nu a arătat beneficii în urma utilizării inotropilor în tulburările hemodinamice în EPHI. Pierderea autoreglării cerebrale plasează creierul unui nou-născut la un risc crescut de afectare și acest fapt este observat la copiii supraviețuitori cu rezultate adverse după EPHI.

Hiperperfuzie și hiperoxie asociată sunt factori ce pot exacerba leziunile secundare. Reîncălzirea este o perioadă vulnerabilă, în care tensiunea arterială crește atât din motive fiziologice, dar pe măsură ce inotropii devin mai puțin sechestrați în țesuturi, este important să se evite hipertensiunea iatrogenă și flux cerebral excesiv. Metoda NIRS oferă o monitorizare a perfuziei cerebrale și cuplarea acesteia la metabolismul cerebral. O combinație de evaluare multimodală în timp real, inclusiv NIRS cerebrală și ecocardiografie funcțională neonatală țintită, poate ajuta la individualizarea terapiei și la îmbunătățirea rezultatelor.

Aspecte practice:

- Hipoxia și ischemia perinatală care duce la encefalopatie neonatală, poate perturba autoreglamentul cerebral normală, crescând vulnerabilitatea creierului nou-născutului la leziuni cerebrale secundare din hipo- și hiperperfuzie.
- Utilizarea TAM <40 mmHg ca criteriu de inițiere a terapiei cardiotonice la copiii cu EPHI este problematică, întrucât TA nu are corelație directă cu perfuzia și oxigenarea creierului.
- Una dintre cele mai critice perioade de pe foaia de parcurs a EPHI este perioada de 72 de ore a HT, când traiectoria leziunilor cerebrale ar putea fi mo-

dificată prin optimizarea monitorizării și managementului hemodinamic și neurologic.

- Hiperfuzia și hiperoxia asociată sunt factori care pot exacerba afectarea secundară a creierului; este probabil ca întreținerea fluxului cerebral în intervalul optim poate îmbunătăți rezultatele.
- Reîncălzirea este o perioadă vulnerabilă când TA crește din motive fiziologice, dar pe măsură ce inotropii devin mai puțin sechestrați în țesuturi, este important să se evite hipertensiunea iatrogenă și un flux cerebral excesiv.

Direcții pentru cercetări ulterioare:

- Identificarea celor mai bune modalități de măsurare a fluxului sanguin cerebral, pentru a individualiza îngrijirea și de a preveni leziunile cerebrale secundare la un copil afectat hemodinamic.
- Compararea și validarea ecocardiografiei funcționale și monitorizarea continuă prin spectroscopie în infraroșu apropiat (NIRS). Cunoașterea relevanței și a relației dintre aceste tehnici poate ajuta la terapia individualizată pentru a preveni leziunile de hipo- și hiperperfuzie în EPHI.
- Evaluarea atentă a celui mai potrivit suport inotrop la sugarii afectați hemodinamic pentru a susține perfuzia cerebrală

BIBLIOGRAFIE

1. Gale C., Statnikov Y., Jawad S., Uthaya S., Modi N.; on behalf of the Brain Injuries Expert Working Group. Neonatal brain injuries in England: population-based incidence derived from routinely recorded clinical data held in the National Neonatal Research Database. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018; 103: F301–6.
2. Lee A., Kozuki N., Blencowe H., Vos T., Bahalim A., Darmstadt G., et al. Intrapartum-related neonatal encephalopathy incidence and impairment at regional and global levels for 2010 with trends from 1990. *Pediatr Res.* 2013; 74: 50–72.
3. Roychoudhury S., Esser M.J., Buchhalter J., Bello-Espinosa L., Zein H., Howlett A., et al. Implementation of neonatal neurocritical care program improved short-term outcomes in neonates with moderate-to-severe hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatr Neurol.* 2019; 101: 64–70.
4. Azzopardi D., Strohm B., Edwards A., Dyet L., Halliday H., Juszczak E., et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1349–58.
5. Armstrong K., Franklin O., Sweetman D., Molloy E. Cardiovascular dysfunction in infants with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child.* 2012; 97: 372–5.
6. Jary S., Lee-Kelland R., Tonks J., Cowan F., Thoresen M., Chakkarapani E. Motor performance and cognitive correlates in children cooled for neonatal encephalopathy without cerebral palsy at school age. *Acta Paediatr.* 2019; 108: 1773–80.

7. Lee-Kelland R., Jary S., Tonks J., Cowan F., Thoresen M., Chakkarapani E. School-age outcomes of children without cerebral palsy cooled for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in 2008-2010. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020; 105: 8–13.
8. Popescu M.R., Panaitescu A.M., Pavel B., Zagrean L., Peltecu G., Zagrean A.M. Getting an early start in understanding perinatal asphyxia impact on the cardiovascular system. *Front Pediatr.* 2020; 8: 68.
9. Lakshminrusimha S., Shankaran S., Lupton A., McDonald S., Kesler M., Van Meurs K., et al. Pulmonary hypertension associated with hypoxic-ischemic encephalopathy-antecedent characteristics and comorbidities. *J Pediatr.* 2018; 196: 45–51.e3.
10. Aggarwal S., Natarajan G. Biventricular function on early echocardiograms in neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Acta Paediatr.* 2017; 106: 1085–90.
11. Mitra S., Bale G., Meek J., Tachtsidis I., Robertson N.J. Cerebral near infrared spectroscopy monitoring in term infants with hypoxic ischemic encephalopathy – a systematic review. *Front Neurol.* 2020; 11: 393.
12. Noori S., Wlodaver A., Gottipati V., McCoy M., Schultze D., Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.* 2012; 160: 943–8.
13. Rhee C.J., da Costa C.S., Austin T., Brady K.M., Czosnyka M., Lee J.K. Neonatal cerebrovascular autoregulation. *Pediatr Res.* 2018; 84: 602–10.
14. Giesinger R.E., El Shahed A.I., Castaldo M.P., Breatnach C.R., Chau V., Whyte H.E., et al. Impaired right ventricular performance is associated with adverse outcome after hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: 1294–305.
15. Giesinger R.E., Bailey L.J., Deshpande P., McNamara P.J. Hypoxicischemic encephalopathy and therapeutic hypothermia: the hemodynamic perspective. *J Pediatr.* 2017; 180: 22–30.e2.
16. Volpe J.J., Inder T.E., Darras B.T., de Vries L.S., du Plessis A.J., Neil J.J., et al. *Volpe's Neurology of the Newborn.* Elsevier, 2018.
17. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 2005; 81: 423–8.
18. Wintermark P., Moessinger A.C., Gudinchet F., Meli R. Perfusion-weighted magnetic resonance imaging patterns of hypoxic-ischemic encephalopathy in term neonates. *J Magn Reson Imag.* 2008; 28: 1019–25.
19. Wintermark P., Hansen A., Gregas M.C., Soul J., Labrecque M., Robertson R.L., et al. Brain perfusion in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32: 2023–9.
20. Hyttel-Sorensen S., Pellicer A., Alderliesten T., Austin T., van Bel F., Benders M., et al. Cerebral near infrared spectroscopy oximetry in extremely preterm infants: phase II randomised clinical trial. *BMJ.* 2015; 350: g7635.
21. Massaro A.N., Govindan R.B., Vezina G., Chang T., Andescavage N.N., Wang Y., et al. Impaired cerebral autoregulation and brain injury in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *J Neurophysiol.* 2015; 114: 818–24.
22. Howlett J.A., Northington F.J., Gilmore M.M., Tekes A., Huisman T.A., Parkinson C., et al. Cerebrovascular autoregulation and neurologic injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatr Res.* 2013; 74: 525–35.
23. Burton V.J., Gerner G., Cristofalo E., Chung S.E., Jennings J.M., Parkinson C., et al. A pilot cohort study of cerebral autoregulation and 2-year neurodevelopmental outcomes in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy who received therapeutic hypothermia. *BMC Neurol.* 2015; 15: 209.
24. Lee J.K., Poretti A., Perin J., Huisman T., Parkinson C., Chavez-Valdez R., et al. Optimizing cerebral autoregulation may decrease neonatal regional hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci.* 2017; 39: 248–56.
25. Abelian A., Mund T., Curran M.D., Savill S.A., Mitra N., Charan C., et al. Towards accurate exclusion of neonatal bacterial meningitis: a feasibility study of a novel 16S rDNA PCR assay. *BMC Infect Dis.* 2020; 20: 441.
26. Peng S., Boudes E., Tan X., Saint-Martin C., Shevell M., Wintermark P. Does near-infrared spectroscopy identify asphyxiated newborns at risk of developing brain injury during hypothermia treatment? *Am J Perinatol.* 2015; 32: 555–64.
27. Lemmers P.M., Zwanenburg R.J., Benders M.J., de Vries L.S., Groenendaal F., van Bel F., et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res.* 2013; 74: 180–5.
28. Mitra S., Kendall G.S., Bainbridge A., Sokolska M., Dinan M., Uria-Avellanal C., et al. Proton magnetic resonance spectroscopy lactate/N-acetylaspartate within 2 weeks of birth accurately predicts 2-year motor, cognitive and language outcomes in neonatal encephalopathy after therapeutic hypothermia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2019; 104: F424–32.
29. Shah P., Riphagen S., Beyene J., Perlman M. Multiorgan dysfunction in infants with post-asphyxial hypoxic-ischaemic encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004; 89: F152–5.
30. Jedeikin R., Primhak A., Shennan A.T., Swyer P.R., Rowe R.D. Serial electrocardiographic changes in healthy and stressed neonates. *Arch Dis Child.* 1983; 58: 605–11.
31. DiSessa T.G., Leitner M., Ti C.C., Gluck L., Coen R., Friedman W.F. The cardiovascular effects of dopamine in the severely asphyxiated neonate. *J Pediatr.* 1981; 99: 772–6.

32. Mohammad K. Hemodynamic instability associated with increased risk of death or brain injury in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Neonatal Perinat Med.* 2016; 9: 357–62.
33. Al Balushi A., Barbosa Vargas S., Maluorni J., Sanon P.N., Rampakakis E., Saint-Martin C., et al. Hypotension and brain injury in asphyxiated newborns treated with hypothermia. *Am J Perinatol.* 2018; 35: 31–8.
34. Bashir R.A., Vayalthrirkkivil S., Espinoza L., Irvine L., Scott J., Mohammad K. Prevalence and characteristics of intracranial hemorrhages in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Am J Perinatol.* 2018; 35: 676–81.
35. Liu L., Yenari M. Therapeutic hypothermia: neuroprotective mechanisms. *Front Biosci.* 2007; 12: 816–25.
36. Liu X., Tooley J., Loberg E.M., Suleiman M.S., Thoresen M. Immediate hypothermia reduces cardiac troponin I after hypoxic-ischemic encephalopathy in newborn pigs. *Pediatr Res.* 2011; 70: 352–6.
37. More K.S., Sakhuja P., Giesinger R.E., Ting J.Y., Keyzers M., Sheth J.N., et al. Cardiovascular associations with abnormal brain magnetic resonance imaging in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy undergoing therapeutic hypothermia and rewarming. *Am J Perinatol.* 2018; 35 (10): 979–89.
38. Joynt C., Cheung P.Y. Cardiovascular supportive therapies for neonates with asphyxia - a literature review of pre-clinical and clinical studies. *Front Pediatr.* 2018; 6: 363.
39. Benumof J.L., Wahrenbrock E.A. Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1977; 42: 56–8.
40. Jacobs S.E., Berg M., Hunt R., Tarnow-Mordi W.O., Inder T.E., Davis P.G. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1: CD003311.
41. Gagnon M.H., Wintermark P. Effect of persistent pulmonary hypertension on brain oxygenation in asphyxiated term newborns treated with hypothermia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29: 2049–55.
42. Jain A., McNamara P.J. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015; 20 (4): 262–71.
43. Hochwald O., Jabr M., Osiovič H., Miller S.P., McNamara P.J., Lavoie P.M. Preferential cephalic redistribution of left ventricular cardiac output during therapeutic hypothermia for perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2014; 164: 999–1004.e1.
44. Kumagai T., Higuchi R., Higa A., Tsuno Y., Hiramatsu C., Sugimoto T., et al. Correlation between echocardiographic superior vena cava flow and short-term outcome in infants with asphyxia. *Early Hum Dev.* 2013; 89: 307–10.
45. Wu T.W., Tamrazi B., Soleymani S., Seri I., Noori S. Hemodynamic changes during rewarming phase of whole-body hypothermia therapy in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2018; 197: 68–74.
46. Shah S.K., Khan A.M., Cox C.S. Jr. Pulmonary hypertensive crisis requiring ECMO associated with re-warming from whole body hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy: clinical observations from a case series. *Eur J Pediatr Surg.* 2010; 20: 205–6.
47. Dempsey E., Rabe H. The use of cardiotonic drugs in neonates. *Clin Perinatol.* 2019; 46 (2): 273–90.
48. Gupta S., Singh Y. Hemodynamics in the asphyxiated neonate and effects of therapeutic hypothermia. 2018: 503–20.

PETROV VICTOR, BURSACOVSCAIA NATALIA, OPALCO IGOR,
GUȚU MIHAELA, COJOCARI VICTORIA

INFLUENȚA MALADIILOR NON-TRANSMISIVE ASUPRA MORTINATALITĂȚII

Institute of Mother and Child, Chisinau, Republic of Moldova

*Proiectul "Integrarea diagnosticului, tratamentului și profilaxiei bolilor netransmisibile în continuitatea îngrijirilor
materne și perinatale bazate pe ciclul vieții" Cifrul proiectului 20.80009.8007.21*

SUMMARY

THE INFLUENCE OF NON-COMMUNICABLE DISEASES ON STILLBIRTH

The purpose of the study. To reduce ante- and intranatal mortality by identifying modifiable risk factors that lead to the chronic pathology of a pregnant woman that complicates the course of pregnancy up to intrauterine fetal death.

Material and methods. The retrospective case-control study was carried out within the Scientific Laboratory of Obstetrics of Institute of Mother and Child (IMC), Chisinau, Moldova. The research included 5322 births within the Perinatal Center of level III (Obstetrical ward no. 1 and 2) that took place in 2019. After excluding cases of twin pregnancy, pregnancy term less than 26 weeks and child weight less than 500 gr - in the final research, 5098 births with a single fetus were taken, including 43 cases of stillbirth.

Results. In 2019, 237 births with a single fetus were assisted in IMC with a gestational age between 26+0 and 33+6 weeks, of which 26 were stillborn. Of the non-transmissible extragenital pathology, the major impact on the rate of premature fetal death was pre-existing diabetes mellitus, including in non-obese patient (OR 4.46; CI 1.04-19.03). In the group of births 34+0-36+6 weeks, the research did not determine the influence of non-communicable diseases on the rate of intrauterine death of the fetus.

In the group of term births, 4602 births with a single fetus were included in the research, with 11 cases of intrauterine death. The ratio of the probability of termination of pregnancy with intrauterine death of the fetus was higher in women whose pregnancy was complicated by preeclampsia on the background of pregnancy-induced hypertension (OR 16.3, CI 2.02-131.62). Gestational diabetes had the same negative impact (OR 9.88, CI 2.11-46.31).

Conclusions. Within the non-transmissible pathology, hypertensive conditions and diabetes have the major negative impact for the unfavourable outcome of the pregnancy, such as intrauterine death of the fetus.

For patients with type I and II pre-existing diabetes in pregnancy, adequate prenatal preparation is necessary with the achievement of adequate blood glucose levels.

For people in the risk group, the glucose tolerance test at 24-28 weeks and the active detection of gestational diabetes with the assessment of the need to resolve the pregnancy at 37-39 s. can reduce the stillbirth rate due to this serious maternal pathology.

In the case of the development of severe preeclampsia in pregnancy in order to prevent the case of stillbirth or maternal complications - the termination of the pregnancy is reasonable regardless of the term. Even so expectation tactic is admissible for 48 hours necessary to finish the prophylaxis of respiratory distress in the fetus with term less than 34 weeks.

Key-words: non-communicable diseases, hypertension, diabetes, stillbirth

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ МАТЕРИ ВО ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИБЕЛИ ПЛОДА

Цель исследования. Снизить анти- и интранатальную смертность за счет выявления модифицируемых факторов риска, приводящих к хронической патологии беременной, осложняющей течение беременности вплоть до внутриутробной гибели плода.

Материал и методы. Ретроспективное исследование случай-контроль проводилось в Научной Лаборатории Акушерства Института Матери и Ребенка, Кишинев, Молдова. В исследование включено 5322 родов в Перинатальном центре III уровня (акушерские отделения № 1 и 2), состоявшихся в 2019 г. После исключения случаев многоплодной беременности, срока беременности менее 26 недель и массы тела ребенка менее 500 г - в окончательное исследование вошли 5098 родов одним плодом, в том числе 43 случая мертворождения.

Результаты. В 2019 г. в ИМиР имели место 237 родов одним плодом со сроком гестации от 26+0 недель до 33+6 недель, из них 26 родов мертворожденными. Из нетрансмиссивной экстрагенитальной патологии основное влияние на частоту гибели плода оказал ранее существовавший сахарный диабет, в том числе у пациенток без ожирения (СШ 4,46; ДИ 1,04-19,03).

В группе родов 34+0 -36+6 недель исследование не выявило влияния неинфекционных заболеваний на частоту внутриутробной гибели плода.

В группу доношенных беременностей в исследование включено 4602 родов одним плодом, с внутриутробной гибелью 11 случаев. Соотношение шансов завершения беременности внутриутробной гибелью плода было выше у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией на фоне развившейся во время беременности гипертензии (СШ 16,3, ДИ 2,02-131,62). Такое же негативное влияние оказал гестационный сахарный диабет (СШ 9,88, ДИ 2,11-46,31).

Выводы. Среди нетрансмиссивной патологии основное негативное влияние на неблагоприятный исход беременности в виде внутриутробной гибели плода, оказывают гипертонические состояния и сахарный диабет матери.

Для пациенток с сахарным диабетом I и II типа, существовавшим ранее данной беременности, необходима адекватная пренатальная подготовка с достижением оптимального уровня глюкозы в крови.

Для лиц группы риска глюкозотолерантный тест в 24-28 недель и активное выявление гестационного диабета с оценкой необходимости родоразрешения сроке в 37-39 нед. может снизить уровень мертворождаемости вследствие этой серьезной материнской патологии.

В случае развития преэклампсии у беременных с целью предупреждения случая мертворождения или осложнений у матери, родоразрешение целесообразно независимо от срока беременности. При этом допускается 48 часовая отсрочка, необходимая для завершения профилактики респираторного дистресса у плода при сроке менее 34 недель.

Ключевые слова: нетрансмиссивные заболевания, гипертония, диабет, мертворождение.

INTRODUCERE

Organizația Mondială a Sănătății (OMS), care studiază problema bolilor netransmisibile, avertizează că peste 15 milioane de oameni mor din cauza acestor boli în fiecare an la vârsta de peste 30 de ani [1]. Astfel, problema bolilor netransmisibile afectează și femeile aflate în perioada reproductivă activă cu consecințe perinatale nefavorabile, dintre care una este nașterea unui copil mort. Situația se complică datorită faptului că în plan reproductiv, în lume există mai multe tendințe. Pe de o parte, în țările foarte dezvoltate, femeile amână din ce în ce mai mult nașterea primului copil până la vârsta de 35-40 de ani și mai mult, străduindu-se să-și construiască o carieră de succes și să aibă șanse egale pe piața muncii pentru a atinge stabilitatea financiară. Pe de altă parte, în țările cu venituri mici, multiparitatea este pe larg prezentă la femeile de vârsta peste 40 de ani din cauza planificării familiale ineficiente și a educației culturale pentru creșterea dimensiunii familiei [2].

Conform datelor literaturii, suprapondera și obezitatea sunt cei mai frecvenți factori de risc, dar potențial modificabili, pentru decesul fetal intrauterin și cauzează 8-18% de decese intrauterine în rândul populației din țările foarte dezvoltate; diabetul zaharat și tulbură-

rile hipertensive înainte și în timpul sarcinii joacă, de asemenea, rol semnificativ [3]. La nivel mondial în fiecare an peste 21 de milioane de nașteri sunt afectate de diabetul matern [4].

Scopul: de a reduce mortalitatea ante- și intranatală prin identificarea factorilor de risc modificabili care conduc la patologia cronică a unei femei însărcinate ce complică cursul sarcinii până la moartea fetală intrauterină.

OBIECTIVE

1. Compararea incidenței bolilor netransmisibile la femeile gravide a căror sarcină s-a încheiat cu succes cu nașterea unui făt viu și a celor a căror sarcină s-a încheiat cu moarte fetală intrauterină
2. Depistarea prezenței factorilor de risc modificabili pentru bolile netransmisive.

MATERIAL ȘI METODE

Efectuat studiul retrosepticiv de tip caz-control în cadrul Laboratorului Științific de Obstetrică al IMSP IMȘIC. În cercetare au fost incluse 5322 de nașteri în cadrul IMSP IMȘIC Centrul Perinatal de nivelul III (secția Obstetrică nr. 1 și 2) în anul 2019 (Fig. 1).

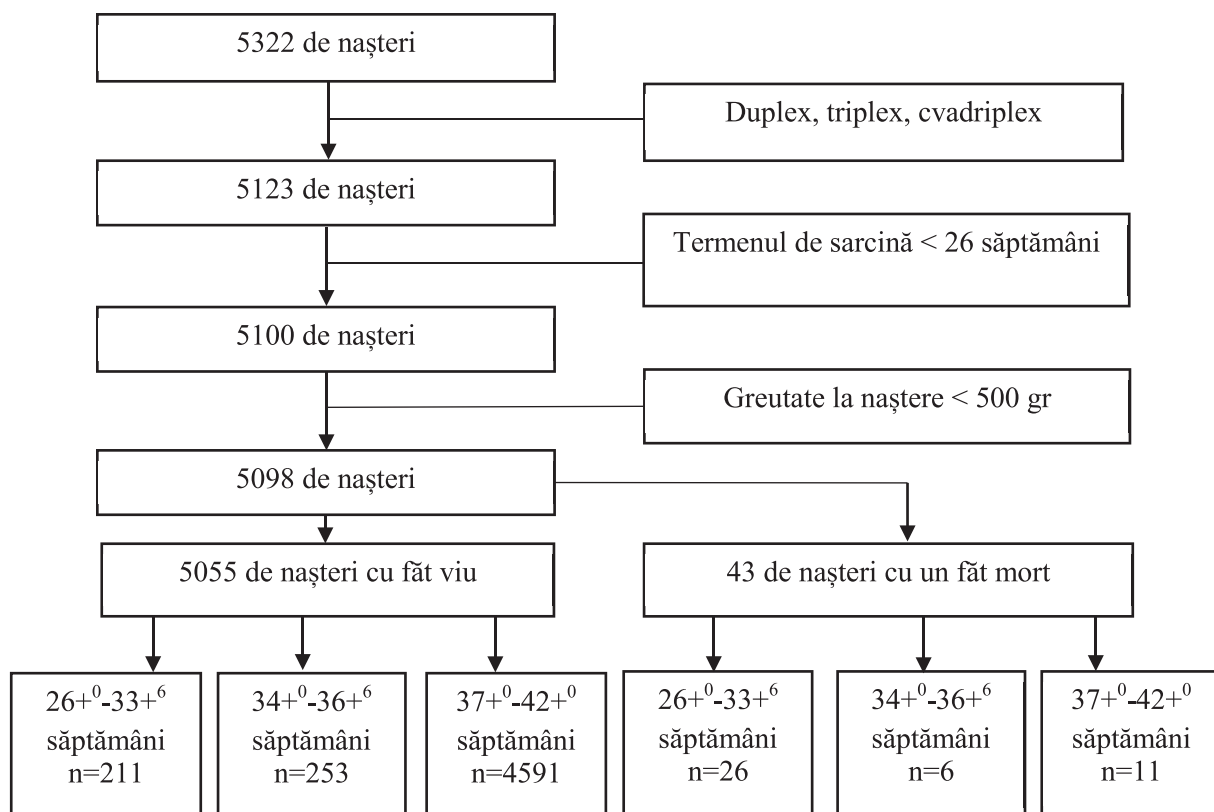


Fig.1. Designul studiului retrospectiv de tip caz-control

Criterii de includere în lotul de control:

- sarcina monofetală,
- termen de sarcină 26+0 s.a.- 42+0 s.a.;
- făt viu la naștere
- greutate la naștere \geq 500 gr

Criterii de includere în lotul de bază:

- sarcina monofetală,
- termen de sarcină 26+0 s.a.- 42+0 s.a.;
- făt mort la naștere (Apgar 0/0 în 1 și 5-lea minut) de viață);

Tabelul 1. Maladii nontransmisive și factorii de risc în grupul de nașteri 26+0-33+6 săptămâni

Subloturi de studiu	Sublotul de bază ¹ (n=26)		Sublotul de control ¹ (n=211)		Raportul Probabilității (OR)	Interval de Încredere (CI)
	abs.	%	abs.	%		
Obezitate	1	3,84	16	7,58	0,49	0,06-3,84
HTA preexistentă sarcinii	3	11,54	25	11,84	0,98	0,27-3,47
Preeclampsie pe fon de HTA cronică	0	0	20	9,48	-	-
Cardiopatie dismetabolică	0	0	0	0	-	-
Tahicardie sinusală	0	0	5	2,37	-	-
Viciu cardiac congenital	0	0	2	0,95	-	-
Varice membrilor inferioare	0	0	10	4,74	-	-
Deregări hipertensive în sarcină	1	3,84	27	12,8	0,28	0,04-2,1
HTAIS	1	3,84	4	1,90	2,07	0,22-19,3
Preeclampsie pe fon de HTAIS	0	0	23	10,9	-	-
Diabetul zaharat	3	11,54	11	5,21	2,37	0,61-9,13
DZ preexistent sarcinii	3	11,54	6	2,84	4,46	1,04-19,03
DZ gestațional	0	0	5	2,37	-	-
Obezitate+DZ	1	3,85	2	0,95	4,18	0,37-47,77
Obezitate+DZ preexistent sarcinii	1		0	0	-	-
Obezitate+ DZ gestațional	0	0	2	0,95	-	-
Patologia gl.tiroide	1	3,84	4	1,90	2,07	0,22-19,3
Patologia SNC	1(DNC)	3,84	2	0,95	4,18	0,37-7,8
Epilepsie	0	0	2	0,95	-	-
Polichistoza renală	1	3,84	0	0	-	-

- greutate la naștere ≥ 500 gr
- Criterii de excludere din cercetare:
- Termenul de sarcină < 26 săptămâni;
 - duplex, triplex, cvadriplex;
 - greutate la naștere < 500 gr

Astfel, în cercetare au intrat rezultatele perinatale a 5098 de nașteri cu un singur făt, inclusiv 43 cazuri de mortinatalitate.

Rezultate și discuții:

În anul 2019 în IMȘIC cu vârsta gestațională cuprinsă între 26+0 și 33+6 zile săptămâni au fost asistate 237 de nașteri cu un singur făt, dintre care 26 mort-născuți. Din patologia extragenitală nontransmisivă impactul major asupra ratei decesului fătului prematur a avut diabet zaharat preexistent sarcinii, inclusiv la pacientele fără obezitate (tab.1).

Raportul probabilității de decesul intrauterin al feților extrem prematuri (26+0-33+6 săptămâni) este mai mare în rândul gravidelor cu diabet zaharat de tip I și II preexistent sarcinii (RP 4,46, ÎI 1,04-19,03).

Diabetul în timpul sarcinii are implicații semnificative pentru diada materno-fetală. DZ preexistent sarcinii poate fi atât de tipul I cât și de tipul II. Diabetul zaharat

Tabelul 2. Riscuri pentru mamă și făt în cazul DZ [5].

Riscuri pentru mamă cu DZ	Riscuri pentru făt/nou-născutul
<ul style="list-style-type: none"> • Progresarea complicațiilor vasculare (retinopatia, nefropatia, boala ischemică cardiacă) • Dezvoltarea mai desă a hipoglicemiei, cetoacidozei • Complicațiile mai dese ale sarcinii (gestoza tradivă, infecție intrauterină, polihidramnion) 	<p>Mortalitatea perinatală înaltă Vicii de dezvoltare Complicații neonatale Riscul dezvoltării DZ de tip I pe parcursul vieții</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aproximativ 3%-la DZ de tip I la mamă • Aproximativ 5%-la DZ de tip I la tată • Mai mult de 30% - la DZ de tip I la ambii părinți

După 12 săptămâni de sarcină, pancreasul începe să-și sintetizeze propria insulină. Ca răspuns la hiperglicemie, se dezvoltă hipertrofia reactivă și hiperplazia celulelor I₃ pancreatice, ceea ce duce la hiperinsulinemie la făt, care, la rândul său, duce la organomegalie și macrosomie a fătului.

Cu un control bun al diabetului, termenul sarcinii nu afectează evoluția bolii. În prima jumătate a sarcinii (până la 20 de săptămâni), necesarul de insulină de obicei nu crește. Decompensarea diabetului zaharat și dezvoltarea DZG apare mai des la 24-28 săptămâni, datorită efectelor contrainsulare suplimentare ale hormonilor placentari. La sfârșitul celui de-al doilea trimestru de sarcină, rezistența la insulină crește semnificativ, ceea ce necesită o creștere a dozei de insulină. În această perioadă, complicațiile cetoacidozei se dezvoltă mai des. La 35-36 de săptămâni, necesarul de insulină se stabili-

de tip I este asociat cu un risc crescut de două până la cinci ori de complicații majore, inclusiv: anomalii congenitale, decesul intrauterin al fătului și deces neonatal. Până la 50% din copii născuți de la mame cu diabet zaharat suferă așa complicații, precum prematuritatea, greutate mare pentru vârsta gestațională și admiterea nou-născutului în unitate de terapie intensivă (tab.2). Femeile cu tipul 2 diabetului au de obicei modificări mai puțin dramatice în metabolismul glucozei și sunt mai puțin predispuse către cetoacidoză diabetică și necesitatea rezolvării sarcinii prin operație cezariană în comparație cu femeile cu tipul I de diabet [4, 5].

În orice tip de diabet, hiperglicemia maternă duce la hiperglicemie fetală. În primele 9-12 săptămâni de dezvoltare intrauterină, pancreasul fetal nu își produce propria insulină. În această perioadă, când proteinele glicate sunt folosite pentru organogeneză, se pot forma diverse malformații (inima, măduva spinării, coloana vertebrală, tractul gastrointestinal). Chiar și hiperglicemia relativ moderată (10-11 mmol/L) în timpul sarcinii poate duce la o creștere a formării corpilor cetonic, care sunt teratogene și au un efect toxic asupra sistemului nervos central.

zează, iar boala este mai stabilă. Posibil din aceste considerente, în grupul de nașteri 34+0-36+6 săptămâni în cadrul cercetării nu a fost determinată influența maladiilor non-transmisive asupra ratei decesului intrauterin al fătului.

În lotul de nașteri la termen au fost incluse în cercetare 4602 de nașteri cu un singur făt, cu 11 cazuri de deces intrauterin. Raportul probabilității de finisare a sarcinii cu decesul intrauterin al fătului a fost mai mare la femeile, sarcina cărora s-a complicat cu preeclampsie pe fon de HTA indusă de sarcină (RP 16,3, ÎI 2,02-131,62) (tab.3). Același impact negativ a avut și diabetul zaharat gestațional (RP 9,88, ÎI 2,11-46,31).

Din punct de vedere patofiziologic dereglarea placentăției în termene mici de sarcină este una dintre cauzele dezvoltării preeclampsiei cu rezultatele ei nefaste.

Tab. 3. Maladii nontransmisive și factorii de risc în grupul de nașteri 37+0-42+0 săptămâni

Subloturi de studiu	Sublotul de bază ¹ (n=11)		Sublotul de control ¹ (n=4591)		Raportul Probabilității (OR)	Interval de Încredere (CI)
	abs.	%	abs.	%		
Obezitate	2	18,18	258	5,62	3,73	0,80-17,36
HTA preexistentă sarcinii	1	9,09	90	1,96	5,00	0,63-39,48
Preeclampsie pe fon de HTA cronică	0	0	10	0,22	-	-
Cardiopatie dismetabolică	0	0	59	1,29	-	-
Tahicardie sinusală	0	0	84	1,83	-	-
Viciu cardiac congenital sau dobândit	0	0	89	1,94	-	-
Varice membrilor inferioare	0	0	163	3,55	-	-
Dereglări hipertensive în sarcină	2	18,18	306	6,67	3,11	0,67-14,47
HTAIS	1	9,09	278	6,06	1,55	0,2-12,16
Preeclampsie pe fon de HTAIS	1	9,09	28	0,61	16,30	2,02-131,62
Diabetul zaharat	2	18,18	125	2,72	7,94	1,70-37,13
DZ preexistent sarcinii	0	0	24	0,52	-	-
DZ gestațional	2	18,18	101	2,20	9,88	2,11-46,31
Obezitate+ DZ	0	0			-	-
Obezitate+ DZ preexistent sarcinii	0	0			-	-
Obezitate+ DZ gestațional	0	0			-	-
Patologia gl.tiroide	1	9,09	86	1,87	5,24	0,66-41,38
Patologia SNC	0	0	39	0,85	-	-
Retard mental	0	0	10	0,22	-	-
Epilepsie	0	0	29	0,63	-	-
Polichistoza renală	0	0	1	0,02	-	-

Placentația la om este un proces unic care asigură o interacțiune imunologică, moleculară, metabolică, hemodinamică adecvată între organismul matern și embrionul/fătul în curs de dezvoltare, care poartă 50% din antigenele paterne și este semi-alogenă pentru mamă. Succesul acestei interacțiuni depinde de un număr mare de factori care afectează în cele din urmă profunzimea și utilitatea invaziei citotrofoblastelor și remodelarea gestațională a vaselor uterine [6].

Studiul transformării arterelor spiralate înguste în artere uteroplacentare largi a început la mijlocul secolului trecut, în 1950 [7]. Studiile au arătat că în timpul sarcinii normale, aproximativ 100 de artere spiralate ale zonei placentare sunt implicate în procesul de remodelare gestațională, în timp ce 90% din segmentele miometriale ale acestor artere sunt complet transformate. Restructurarea gestațională insuficientă a arterelor spirale uterine și asocierea acestora cu dezvoltarea preeclampsiei au fost descrise pentru prima dată în urmă cu mai bine de 40 de ani de I. Brosens și colab. (I.A. Brosens, W.B. Robertson, H.G. Dixon, 1967; 1972). În același timp, încălcarea remodelării afectează în principal segmentele miometriale ale arterelor spiralate. Deci, G. Gerretsen et al. a remarcat în 1981 că transformarea lor completă în timpul sarcinii normale are loc în 96%, cu preeclampsie - doar 3%. În ultimii ani, insuficiența invaziei citotrofoblastelor cu alterarea ulterioară a remodelării arterelor uteroplacentare a fost asociată cu o serie întregă de complicații ale sarcinii, inclusiv pree-

clampsie, întârziere a creșterii fetale, naștere prematură, ruptură prematură a membranelor, avort spontan tardiv și abrupție de placenta. Acestea sunt așa-numitele Mari Sindroame Obstetricale, care sunt asociate cu defecte placentare, remodelare limitată și leziuni obstructive ale segmentelor miometriale ale arterelor spiralate.

Procesele de disfuncție placentară, după cum rezultă din rezultatele analizei caracteristicilor cursului sarcinilor patologice, sunt cronice. Ca urmare a expunerii prelungite la structurile adrenergice ale hipotalamusului, apare o activare bruscă a programelor adaptative catatoxice odată cu dezvoltarea reacțiilor vegetative tipice pentru acest proces: creșterea activității peroxidării lipidelor, scăderea proprietăților antioxidante ale sângelui, o creștere a produșilor finali ai peroxidării lipidelor din sânge, consumul progresiv de factori ai sistemelor anticoagulante și de coagulare. Aceste manifestări sunt de câteva ori mai mari decât cele care asigură debutul travaliului în timpul sarcinii la termen. Modificările stării agregative a sângelui pot fi aproape critice, și să se manifeste prin sindromul de coagulare intravasculară diseminată. În unele observații, tulburările hemodinamice în regiunea uteroplacentară devin acute - apare detașarea prematură a unei placentate situate în mod normal. Datele luate în considerare indică dezvoltarea unui fel de hiperadaptare care vizează înlăturarea unui stimul puternic (făt) prin mobilizarea tuturor resurselor energetice și imunologice. Acest lucru duce în cele din urmă la o tulburare a circulației uteroplacentare, dete-

riorarea perfuziei spațiului intervilos și moartea fetală intrauterină [8].

Astfel, discutabilă rămâne întrebarea despre termen oportun de finalizare a sarcinii complicate cu preeclampsie și diabetul zaharat. Conform rezultatelor studiilor recente, în cazul DZG insulino-independent întrebarea despre finalizarea sarcinii trebuie de ridicat atunci când este atins termenul de 39+0 săptămâni și recurgând la inducție – la 41+0 săptămâni de gestație. Potrivit datelor actualizate de la Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie și Institutului Național de Sănătate (National Institute for Health and Care Excellence, NICE), la femeile gravide cu DZG cu valori glicemice stabile pe fondul dietei, este acceptabilă tactică expectativă până la 40+6 săptămâni. Cu toate acestea, există mai mulți susținători ai inducției precoce nașterii (până la 39 de săptămâni), pe baza faptului că la femeile cu DZG insulino-independent mortalitatea perinatală poate fi redusă la minimum în cazul inducției până la a 38-a săptămână de sarcină [7]. Pentru DZG insulino-independent ceretătorii sunt unanim pro inducției la 39 săptăm.

În cazul preeclampsiei severe urgența rezolvării sarcinii va depinde de termenul actual al sarcinii. În lipsa necesității profilaxiei sindromului detresei respiratorii la făt (termen mai mare de 34 săptămâni) – sarcina va fi rezolvată după stabilizarea pacientei în secție de reanimare și terapie intensivă. Poate fi abordată o tactică expectativă pentru 48 de ore necesare pentru finalizarea curei complete de dexametazonă de 24 mg pentru sarcinile cu termen mai mici de 34 săptămâni sub monitorizarea strictă a stării gravidei și stării intrauterine a fătului. În cazul agravării situației din partea gravidei și/sau fătului- sarcina va fi rezolvată chiar fără finalizarea curei complete de dexametazonă pentru profilaxia SDR la făt .

CONCLUZII

În cadrul patologiei nontransmisive impactul major negativ pentru rezultatul nefavorabil al sarcinii, precum decesul intrauterin al fătului, îl au stările hipertensive și diabetul zaharat.

Pentru paciente cu DZ de tip I și II preexistente sarcinii este necesară o pregătire prenatală adecvată cu atingerea nivelului glicemiei adecvate.

Pentru persoane din grupul de risc testul de toleranță la glucoză la 24-28 săptămâni și depistarea activă a DZG cu evaluarea necesității rezolvării sarcinii la 37-39 s. pot reduce rata mortalității datorate acestei patologii grave materne.

În cazul dezvoltării preeclampsiei severe în sarcină într-u preîntâmpinarea cazului de mortalitate sau complicațiilor materne severe- finalizarea sarcinii este rezonabilă indiferent de termenul de sarcină cu o posibilă tactică expectativă pentru 48 de ore necesare pentru finalizarea profilaxiei SDR la făt cu termen mai mic de 34 săptămâni .

BIBLIOGRAFIE

1. WHO. Noncommunicable diseases, 1 June 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
2. Pinheiro R. et al. Advanced Maternal Age: Adverse Outcomes of Pregnancy, a Meta-Analysis. In: Acta Médica Portuguesa, nr. 32(3), 2019, p. 219-226.
3. КУЧЕВА Е.И., ЛАНГ А.А. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА У ЖЕНЩИН С МЕРТВОРОЖДЕНИЕМ. Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области №1 (24) Т. 1 2019, с.41-43.
4. Aoife M. Egan, Margaret L. Dow and Adrian Vella. A Review of the Pathophysiology and Management of Diabetes in Pregnancy. Mayo Clin Proc. 2020 и 95(12):2734-2746.
5. Юрий Потешкин. Беременность и сахарный диабет. В: Актуальная эндокринология, 2015, стр. 29-32.
6. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А., Рзаева А.А., Бардачова А.В. Особенности плацентации при преэклампсии и эклампсии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2014 и 14(3):4 10.
7. Khong Y., Brosens I. Defective deep placentation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2011 и 301—311, 25:.
8. Гусак Ю.К., Чикин В.Г., Хованов А.В. и др. Антенатальная гибель плода: клинико-биохимические параллели и особенности родоразрешения // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 22. С. 38–43

COTOMAN ALIONA, SELEVESTRU RODICA, SCIUCA SVETLANA

SINDROMUL BRONHO-OBSTRUCTIV LA COPIII CU DISPLAZIE BRONHOPULMONARĂ

¹IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", Departamentul Pediatrie,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

BRONHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a chronic lung disease, developing in premature infants with morphofunctional immaturity of the lungs, subjected to oxygen therapy, which is manifested by lung damage with the development of emphysema, fibrosis, broncho-obstructive changes.

Aim. This article aims to provide an overview of the obstructive syndrome in children with bronchopulmonary dysplasia.

Material and methods. This study is a prospective analysis of a cohort of 90 premature children hospitalized in the pneumology clinic of the Mother and Child Institute. In 51 children, the diagnosis of bronchopulmonary dysplasia was established and the study group was compiled. While the other 39, who did not develop BPD, were the control group. Analyzed variables included anamnestic data, general clinical manifestations, results of laboratory and imaging studies.

Results. According to the anamnestic data, in the neonatal period the children received O₂ therapy for respiratory distress syndrome. All children included in the study, had signs of obstructive syndrome during hospitalization, which were clinically manifested by shortness of breath, wheezing and tachypnea.

Conclusions. BPD in premature newborns with a history of oxygen therapy is clinically manifested by severe respiratory syndromes, which are confirmed by signs of bronchopulmonary disease.

Keywords: bronchopulmonary dysplasia, children, bronchoobstructive syndrome

РЕЗЮМЕ

БРОНХОБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) - хроническое заболевание легких, развивающееся у недоношенных детей с морфофункциональной незрелостью легких, подвергшихся кислородной терапии, что проявляется поражением легких с развитием эмфиземы, фиброза, бронхообструктивным синдромом.

Цель исследования. Цель данной статьи - анализировать обструктивный синдром у детей с бронхолегочной дисплазией.

Материалы и методы. Это исследование представляет собой проспективный анализ 90 недоношенных детей, госпитализированных в клинику пневмологии Института Матери и Ребенка. У 51 детей диагноз бронхолегочной дисплазии был установлен, они составили основную группу исследования, 39 детей без БЛД составили контрольную группу. Анализ включил анамнестические данные, клинические проявления, результаты лабораторных исследований.

Результаты. Анамнестически в неонатальном периоде дети получали O₂-терапию по поводу респираторного дистресс-синдрома. У всех детей, при госпитализации выявлялись признаки обструктивного синдрома, которые клинически проявлялись одышкой, хрипами, тахипноэ.

Выводы: БЛД у недоношенных детей с кислородной терапией в анамнезе клинически проявляется выраженными респираторными синдромами, что подтверждается признаками бронхолегочной болезни.

Ключевые слова: бронхолегочная дисплазия, дети, обструктивный синдром

ÎNTRUDUCERE

Displazia bronhopulmonară (DBP) este o boală cronică polietologică a plămânilor imaturi din punct de vedere morfologic, care se dezvoltă la nou-născuți, în principal la sugari foarte prematuri, ca urmare a terapiei intensive pentru sindromul de detresă respiratorie (SDR) și/sau pneumonie. Apare cu o leziune predominantă a bronhiolilor și parenchimului pulmonar, dezvoltarea emfizemului, fibroză și/sau replicarea alveolară afectată; manifestată prin dependență de oxigen la vârsta de 28 de zile de viață și peste, sindrom bronho-obstructiv și simptome de insuficiență respiratorie; caracterizată prin modificări radiografice specifice în primele luni de viață și regresia manifestărilor clinice pe măsură ce copilul crește [2, 4, 9].

Semnificația medicală a problemei DBP se datorează creșterii incidenței bolii la nivel mondial ca urmare a scăderii mortalității în rândul copiilor cu greutate foarte și extrem de mică la naștere. Progresul tehnico/științific în domeniul perinatologiei este asigurat de prevenirea nașterilor premature, îmbunătățirea tehnologiilor de nursing (utilizarea prenatală a glucocorticosteroidilor, a preparatelor exogene de surfactant etc.). În acest șir pot fi enumerate și tehnicile de terapie respiratorie mult mai performante și adaptate pentru prematuri (modernizarea ventilatoarelor și utilizarea ventilației cu presiune pozitivă) [7].

Evoluția displaziei bronhopulmonare este adesea complicată de infecții virale și bacteriene cu afectarea sistemului respirator. Acești copii realizează exacerbarea DBP manifestând semne de bronșită obstructivă, bronșiolită, inclusiv obliterantă, pneumonie. Unii pacienți au insuficiență respiratorie persistent pe termen lung, necesitând terapie de bază cu corticosteroizi inhalatori [1, 8, 9].

Evoluția comorbidităților infecțioase virale, bacteriene la acești copii în primii ani de viață este nefavorabilă și deseori este complicată prin dezvoltarea sindromului bronhoobstructiv. De menționat că frecvența acestor comorbidități infecțioase scade odată cu vârsta, iar pacienții cu forme ușoare ale displaziei bronhopulmonare ating remisie clinică în primii ani de viață [1, 3].

Este bine cunoscut faptul că sugarii și copiii mici din populația pediatrică dezvoltă sindrom bronhoobstructiv mai des decât alții și sunt predispuși la evoluția sa severă datorită caracteristicilor anatomice și fiziologice ale structurii sistemului lor respirator. În cazul pacienților cu DBP sindrom bronhoobstructiv evoluează pe un teren și mai malformativ, deci, realizarea și manifestarea lui este mai complicată [2, 4, 7].

Pentru o înțelegere mai completă și mai profundă a patogenezei în DBP, este necesar să se indice mecanismele de dezvoltare a obstrucției bronșice, care diferă în funcție de reversibilitatea acesteia. În DBP mecanismele ireversibile prin deformarea căilor respiratorii din cauza pneumofibrozei peribronșice duc la scăderea presi-

unii în lumenul căilor respiratorii în emfizem datorită scăderii reculului elastic, ducând la colapsul expirator al acestora [9]. Copiii cu DBP ușoară au prezentat deficiențe similare în mecanica respiratorie și structura pulmonară cu cei diagnosticați cu DBP moderat. Implicarea pe scară largă a căilor respiratorii periferice sugerează că toți copiii cu DBP sunt potențial expuși riscului de a dezvolta boală pulmonară obstructivă cronică mai târziu în viață [5, 6].

Scop: evaluarea sindromului obstructiv la copiii cu displazie bronhopulmonară.

MATERIALE ȘI METODE

Pornind de la definiția copilului nou-născut prematur, se ține cont de două criterii majore, vârsta de gestație și greutatea la naștere, este considerat copilul născut la termen mai mic de 37 săptămâni de gestație și greutatea la naștere mai mică de 2500 grame. Copiii prematuri pot fi categorisiți în neînsemnat prematuri (37–35 săptămâni), moderat prematuri (34–32 săptămâni) și sever prematuri (sub 32 săptămâni). În studiul nostru grupul copiilor severi prematuri a fost divizat în 3 grupe (grupul I – 23-25 s.g.; grupul II – 26-28 s.g.; grupul III – 29-32 s.g.), luând în considerație scopul studiului de a evalua riscul dezvoltării DBP, iar copiii prematuri neînsemnat și moderat unificați (grupul IV – 33-36 s.g.) pentru a avea rezultate statistice relevante, cât și pentru a lua în considerație scopul studiului de a evalua riscul dezvoltării DBP.

Prezentăm un studiu de cohortă prospectiv și retrospectiv a 90 de copii internați în secția Pneumologie, IMSP IMC cu istoric pozitiv de naștere prematură și cu sindromul detresei respiratorii suportat neonatal. Au fost create două loturi: de bază – 51 copii (56,7%: 95%CI 45,8-67,1), care au realizat DBP și 39 copii (43,3%: 95%CI 32,9-54,2) născuți prematur, care n-au realizat DBP.

Diagnosticul maladiei a fost efectuat pe baza analizei datelor anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale, având la bază criteriile internaționale. Informația a fost analizată statistic utilizând programele Microsoft Excel, Epi Info – 3,5.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Distribuirea copiilor din loturile de studiu în grupe diferențiate după vârsta de gestație (figura 1) a fost etichetată pentru cei din lotul de bază: I grup – 4 copii (7,8%: 95%CI 2,2-18,9), II – 16 copii (31,4%: 95%CI 19,1-45,9), III – 21 copii (41,2%: 95%CI 27,6-55,8), IV – 10 copii (19,6%: 95%CI 9,8-33,1). În lotul control această distribuție a fost prezentată prin următoarele cifre: I grup – 8 copii (20,5%: 95%CI 9,3-36,5), II – 15 copii (38,5%: 95%CI 23,4-55,4), III – 10 copii (25,6%: 95%CI 13-42,1), IV – 6 copii (15,4%: 95%CI 5,9-30,5), respectiv cu valori statistice nesemnificative ($\chi^2 = 4,75, p > 0,05$).

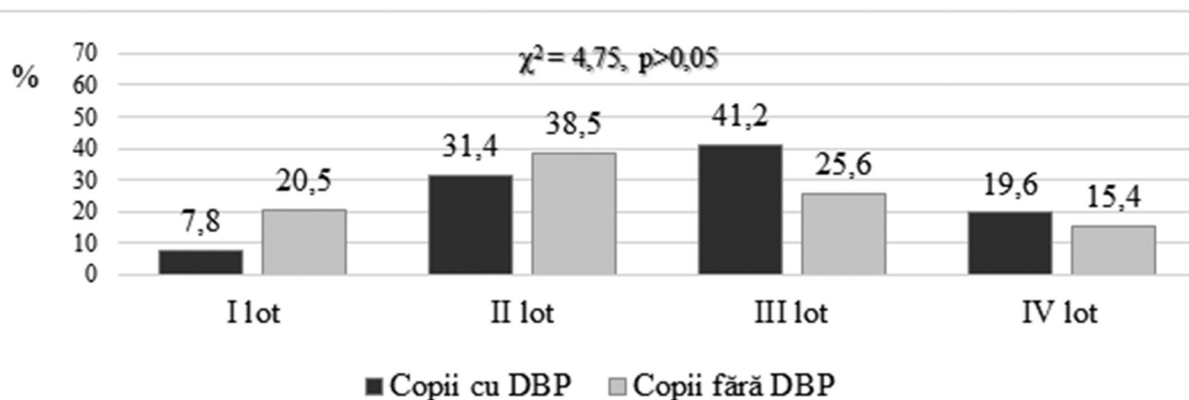


Fig. 1. Distribuția copiilor din loturile de studiu conform vârstei de gestație

Astfel, analiza retrospectivă, prin studierea anamnesticalui morbid, istoricului vieții și ale examenului obiectiv a urmărit ca scop depistarea sindromului bronhoobstructiv care poate fi asociat DBP la copiii din studiu. Infecțiile virale sunt larg recunoscute ca factori declanșatori ai sindromului bronhoobstructiv la copiii. În studiul nostru infecția virală a fost constatată retrospectiv prin debutul maladiei acut, cu sindrom febril, contactul cu pacienți cu IRA, fiind apreciat drept cauză a wheezing-ului la mai mult de 90% din sugari. Astfel, majoritatea copiilor incluși în studiu, atât cu DBP, cât și în grupul de control, au prezentat semne ale sindromu-

lui bronhoobstructiv în timpul spitalizării, care s-au manifestat clinic prin dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, tahipnee, valori reduse ale SaO₂ prin pulsoximetrie. Datele clinice au fost evaluate la internare prin examinare clinică.

Sindromul bronhoobstructiv ca manifestare DBP sau asociat DBP a fost prezent la majoritatea copiilor cu diferențe semnificative între loturile de studiu (figura 2). Astfel, 48 copii (94,1%: 95%CI 83,8-98,8) cu DBP au avut semne de luptă respiratorie constatate prin prezența tirajului intercostal, costal și 23 copii din lotul control (59%: 95%CI 42,1-74,4), $\chi^2 = 16,4, p < 0,001$.

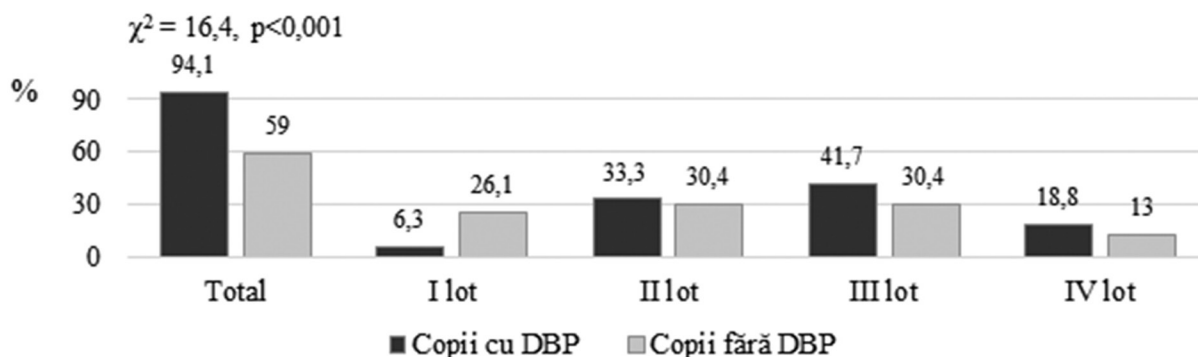


Fig. 2. Frecvența tirajului cutiei toracice la copiii cu displazie bronhopulmonară

Copil de vârstă fragedă cu DBP crește semnificativ frecvența respirației, astfel, constatându-se tahipneea un simptom frecvent. O creștere a frecvenței respirației se va reflecta inevitabil într-o formă de respirație îngreuiată. Particularitățile dismorfe în DBP și factorii

etiologici exogeni se reproduc în simptomatologia bronhoobstructivă detectată la copiii din studiu prin zgomotele patologice sub aspect de wheezing.

Efortul respirator la copiii cu DBP agravează hipoxemia și hipercarbica, iar în cazul persistenței prelungite duc

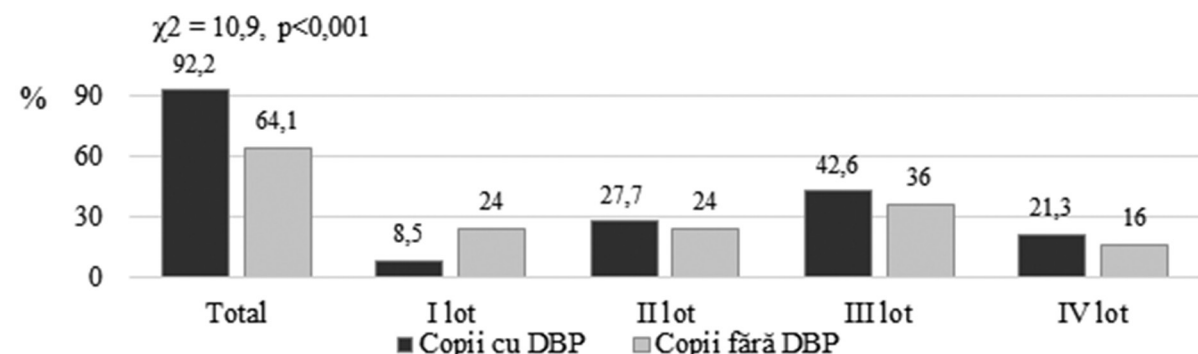


Fig. 3. Frecvența ralurilor sibilante stetoacustic la copiii cu DBP

s-au constatat diferențe semnificative între aceste două entități nosologice prin evaluarea simptomelor clinice ale sindromului bronhoobstructiv, în funcție de subloturile după vârsta de gestație. Deci, copiii cu DBP de diferit grad de severitate fac bronhoobstrucție în proporții asemănătoare. Atunci, se suspectă o asociere a acestui sindrom displaziei bronhopulmonare la copiii din studiu și nu o manifestare a DBP.

Hipoventilația spațiului alveolar, creșterea presiunii în sistemul arterei pulmonare, contribuie, la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare și la deteriorarea raportului ventilație-perfuzie, ceea ce agravează hipoxemia.

La copiii cu DBP examenul imagistic al cutiei toracice se caracterizează prin următoarele modificări ale mor-

fologiei pulmonare: alternarea zonelor de emfizem cu zone de atelectazie și fibroză. Posibil, întârzierea alveogenezei duce la o structură simplificată a acinilor cu un principiu dismorfic adaptativ al structurilor pulmonare rezultând în hiperinflație pulmonară, zone de emfizem și chiar bule aeriice. În studiul dat au fost constatate consecințele de realizare a unui sindrom bronhoobstructiv sau particularitățile de prezentare a displaziei bronhopulmonare prin hiperinflație pulmonară, zone de emfizem și chiar bule aeriice.

Hiperinflația la CT toracică a fost prezentă la 23 copii (46,9%: 95%CI 32,5-61,7) cu DBP și la 15 copii din lotul control (40,5%: 95%CI 24,8-57,9), $\chi^2 = 0,35$, $p > 0,05$ (figura 4).

Tabelul 1. Frecvența simptomelor sindromului bronhoobstructiv la copiii din studiu în funcție de subloturile create după vârsta de gestație

			Tiraj intercostal, costal	Semni ficția	RalurI sibilante stetoacustic	Semni ficția
Copiii cu DBP (51 copii)	I lot	Abs/%	3/6,3	$\chi^2 = 3,9$, $p > 0,2$	4/8,5	$\chi^2 = 4,1$, $p > 0,2$
	II lot	Abs/%	16/33,3		13/27,7	
	III lot	Abs/%	20/41,7		20/42,6	
	IV lot	Abs/%	9/18,8		10/21,3	
Copiii fără DBP (39 copii)	I lot	Abs/%	6/26,1	$\chi^2 = 2,5$, $p > 0,4$	6/24	$\chi^2 = 7,1$, $p > 0,5$
	II lot	Abs/%	7/30,4		6/24	
	III lot	Abs/%	7/30,4		9/36	
	IV lot	Abs/%	3/13		4/16	

Tabelul 2. Valorile SaO2 la copiii cu DBP în funcție de vârsta de gestație

Copiii cu DBP			Copiii fără DBP		
Copii (n-51)	SaO ₂ , %	Semnificția	Copii (n-39)	SaO ₂ , %	Semnificția
I lot (nr 4)	93,5±0,6	$F = 1,67$, $p > 0,05$	I lot (nr 8)	95±0,47	$F = 0,27$, $p > 0,05$
II lot (nr 16)	93,4±0,3		II lot (nr 15)	94,7±0,49	
III lot (nr 21)	92,6±0,3		III lot (nr 10)	94,6±0,51	
IV lot (nr 10)	93,3±0,26		IV lot (nr 6)	95,2±0,3	

la dificultate sistemică și la scăderea ritmului de creștere a copilului. Astfel, tulburarea obstructivă a ventilației ca consecință în agravarea DBP sau ca manifestare izolată este strâns asociată cu alte mecanisme, care adesea se determină reciproc.

Valorile medii ale SaO₂ prin pulsoximetrie sunt egale cu 93,07±0,1% (valorile maxime 96% și minime 90%) la copiii cu DBP și la copiii fără DBP valori egale cu 94,8±0,2% (valorile maxime 97% și minime 92%), $F = 40,03$, $p < 0,001$.

Severitatea DBP este dependentă de gradul de prematuritate a copiilor. În scopul unui diagnostic diferențial între o asociere a sindromul bronhoobstructiv (tirajul intercostal, costal, raluri sibilante stetoacustic, SaO₂ prin pulsoximetrie) exacerbării displaziei bronhopulmonare sau o manifestare a acestui sindrom displaziei bronhopulmonare s-a intuit a fi evaluate ulterior simptomele sindromului bronhoobstructiv în fiecare lot de studiu separat în funcție de subloturile create după vârsta de gestație a copiilor (figura 2, 3, tabelul 1, 2). Nu

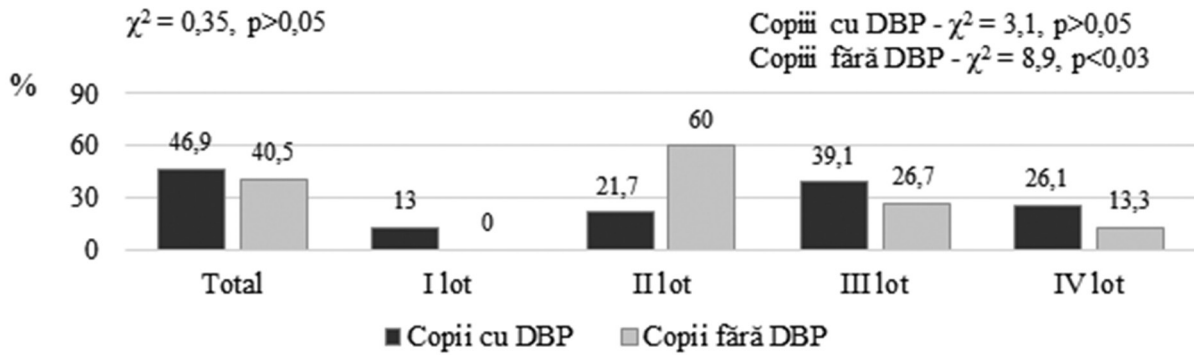


Fig. 4. Hiperinflația la CT toracică la copiii cu displazie bronhopulmonară

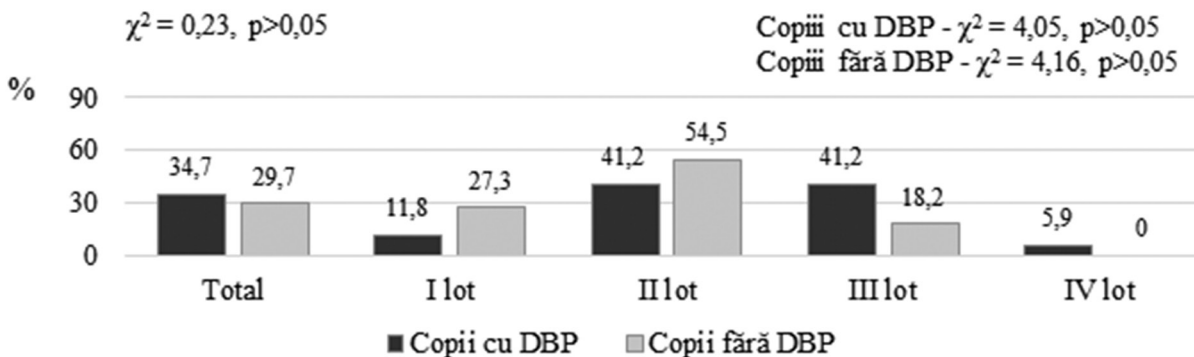


Fig. 5. Emfizemul la CT toracică la copiii cu displazie bronhopulmonară

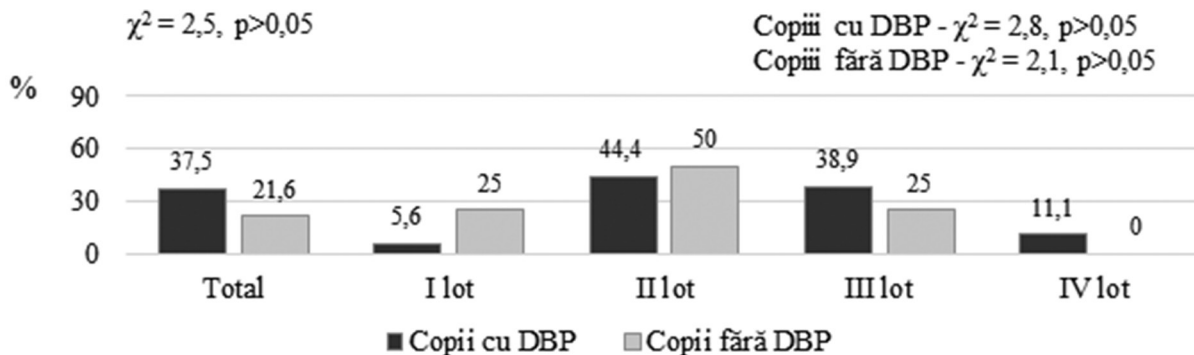


Fig. 6. Bulele aerice la CT toracică la copiii cu displazie bronhopulmonară

Emfizemul la CT toracică a fost prezent la 17 copii (34,7%; 95%CI 21,7-49,6) cu DBP și la 11 copii f[r]p DBP (29,7%; 95%CI 15,9-47), $\chi^2=0,23, p>0,05$ (fig.5). Bulele aerice la CT toracică au fost confirmate la 18 copii (37,5%; 95%CI 24-52,6) cu DBP și la 8 copii din lotul control (21,6%; 95%CI 9,8-38,2), $\chi^2 = 0,23, p>0,05$ (figura 6).

CONCLUZII

- Majoritatea copiilor cu DBP au prezentat semne clinice ale sindromului bronhoobstructiv în timpul spitalizării, care s-au manifestat clinic prin dificultăți de respirație, respirație șuierătoare, tahipnee, valori reduse ale SaO₂ prin pulsoximetrie.
- Copiii cu DBP de diferit grad de severitate fac bronhoobstrucție, sugerând o asociere a acestui sindrom

displaziei bronhopulmonare la copiii din studiu.

- În tentativele de a evalua sindromul bronhoobstructiv (rezultate în hiperinflație pulmonară, zone de emfizem și chiar bule aerice) prin CT toracică, au fost constatate consecințele de realizare a unui sindrom bronhoobstructiv sau posibil și particularitățile de prezentare a displaziei bronhopulmonare prin aceste modificări.
- Tulburarea bronhoobstructivă a ventilației ca consecință în agravarea DBP sau ca manifestare izolată este strâns asociată cu alte mecanisme, care adesea se determină reciproc.

BIBLIOGRAFIE

- Aschner JL, Bancalari EH, McEvoy CT: Can we prevent bronchopulmonary dysplasia? J Pediatr 189:26-30, 2017. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.08.005.

2. Batey N1, Batra D1, Dorling J1,2, Bhatt JM3. Impact of a protocol-driven unified service for neonates with bronchopulmonary dysplasia. *ERJ Open Res.* 2019 Mar 25;5(1).
3. Berggren Broström Eva, et al. Obstructive lung disease in children with mild to severe BPD. *Respir Med.* 2010 Mar;104(3):362-70. doi: 10.1016/j.rmed.2009.10.008. Epub 2009 Nov 10
4. Davidson Lauren M., Berkelhamer Sara K.. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J. Clin. Med.* 2017, 6, 4; doi:10.3390/jcm6010004
5. Giles BL, Lester LA. Pediatric pulmonology: part 1. *Pediatr Ann.* 2019;49(3):e101–e102. doi:10.3928/19382359-20190221-02
6. Isayama T, Lee SK, Yang J, Lee D. Revisiting the Definition of Bronchopulmonary Dysplasia: Effect of Changing Panoply of Respiratory Support for Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* 2017 Mar 1;171(3):271-279.
7. Kliegman Robert M. et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 21th edit, 2020. IE ISBN: 978-0-323-56890-6
8. Liesbeth Duijts, Evelien R. van Meel, et al.. European Respiratory Society guideline on long-term management of children with bronchopulmonary dysplasia. *European Respiratory Journal.* 2020. 55: 1900788; DOI: 10.1183/13993003.00788-2019
9. Renjithkumar Kalikkot Thekkeveedu, ET ALL., Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respiratory Medicine* 132 (2017) 170–177.

CAZ CLINIC

© David V.^{1,3}, Petrovici V.^{1,3}, Sinițina Lilia^{1,3}, Covali Loridana¹, Hîncu Gh.², Tatiana Globa^{3,4}

DAVID V., PETROVICI V., SINIȚINA LILIA, COVALI LORIDANA, HÎNCU GH., TATIANA GLOBA

ADENOMUL HEPATOCELULAR ASIMPTOMATIC ÎN GLICOGENOZA VON GIERKE, TIP - IA LA COPII: PARTICULARITĂȚI CLINICO-MORFOLOGICE DE DIAGNOSTIC. RAPORT DE CAZ

¹*Serviciul de Anatomie patologică și citopatologie, IMSP IMȘIC;*

²*Departamentul de Chirurgie Pediatrică,*

³*Laboratorul de morfologie;*

⁴*Catedra de histologie, citologie și embriologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova,*

SUMMARY

ASYMPTOMATIC HEPATOCELLULAR ADENOMA IN VON GIERKE GLYCOGENOSIS TYPE IA IN CHILDREN: CLINICAL-MORPHOLOGICAL DIAGNOSTIC PARTICULARS. CASE REPORT

Background: The glycogen storage disease and hepatic adenoma, among the liver origin pathologies in the pediatrics, represent a special interest in terms of clinical and pathomorphological diagnosis. These diseases separately and in common are quite rare, with a frequency below 5% of an asymptomatic form, especially the hepatic adenoma. Depending on age, hepatic adenoma is frequently diagnosed during routine or prophylactic imaging investigations. At the same time, the association of the hepatic adenoma with the congenital enzyme deficient substrate can contribute to the most common and severe complications: intra-abdominal hemorrhage and malignant transformation. Exactly these complications reveal the importance of an early diagnosis and a special management in the evaluation of these pathologies.

Material and methods: The data were taken from the registers of the Pathological Anatomy and Cytopathology Service of IMSP IMȘIC for the period of 1982-2022 for the evaluation of the incidence of glycogenosis. The anamnestic, paraclinical and autopsy data were provided from the medical record and the morphopathological investigation process no. 87/2022 of patient P-za, 11 years old with the diagnosis of von Gierke's disease, type Ia serious evolution, associated with hepatic adenoma established at autopsy. Histological examinations were performed on tissue samples taken during the autopsy according to the protocol approved by order 722 of the Ministry of Health of the Republic of Moldova, corresponding to the protocols accepted in international anatomopathological practice. The histological methodology included: the samples histoprocessing, the usual staining methods - hematoxylin-eosin (H&E test) and histochemical tests with Mason's trichrome (HC test - tcr. Mason) for the evaluation of the stromal connective component and the Carmin Best staining for the hepatocellular intra-cytoplasmic glycogen testing.

Results: Evaluation of the registry data of the Centralized Pathological Anatomy Service, pediatric profile of the IMSP IMȘIC over a period of 40 years (1982-2022) had attested an incidence of 0.006% of congenital glycogenoses diagnosed intravitaly (out of 162532 patients) and 0.024% post-mortem (from 12810 autopsies), from which 0.008% Pompe disease, juvenile form and 0.016% von Gierke disease. The evaluation of the medical examination record showed that the child was been sick since birth with the predominance of digestive disorders symptoms, such as: vomiting, biochemical disturbances and hepatomegaly. Biochemical, ultrasonographic, x-ray and genetic molecular investigations showed the corresponding particularities of the glycogen storage disease: von Gierke's disease (glycogenosis type Ia). The macroscopic examination revealed a significant hepatomegaly (29x21x20x10cm, weight 2359gr), hard-elastic to palpation, with rounded edges. In section the liver parenchyma was moderately spotted, yellowish, sticky. At the border between of the liver right and left lobes was attested a new-formed subcap-

sular structure with \varnothing : 1.6 cm, greyish, with delimiting edges. The kidneys were enlarged in size (right: 10.4x4.6x4.0, weight 135gr; left: 16.3x5.4x4.4cm, weight 167gr). The microscopic examination revealed the basic changes at the liver and kidneys, as: hepatic and nephroepithelial protein dystrophic lesions, macro-microfocal dispersed hepatic steatosis form, generalized and multifocal glycogen storage in hepatocytes, nephroepithelium dystrophy with a high columnar epithelial feature, solitary lymphatic infiltrates in the portal areas with an unevenly accentuated connective component. In the hepatic adenoma case, the morphological characteristics were reserved. The hepatocyte cords were disorganized in trabeculae. The hepatocytes were enlarged, with accentuated heterochromatin in the presence of weakly expressed cellular atypia and fine glycogen deposits dispersed intracytoplasmic. The capillary-sinusoidal vascular bed weakly expressed were discrete infiltrated by lymphocytes.

Conclusions: The present study, through usual and histochemical methods, elucidates the asymptomatic evolution of a hepatic adenoma, one of the most important complications of glycogenosis type Ia, in a child with eredo-colateral antecedents, in the presence of a hepatic steatosis, rendering the morphological microscopic particularities of the diseases.

Key words: Von-Gierke's disease, glycogenosis type Ia, hepatic adenoma

ACTUALITATE

Maladia de depozitare a glicogenului tip Ia (von Gierke) este una dintre bolile metabolice ereditare foarte rare cu o incidență de 1 la 50000-100000 de nașteri vii [1]. Glicogenoza tip I face parte din categoria maladiilor cu deficiența enzimatică a glucozo-6-fosfatazei cu dereglarea metabolismului glucozei. Există o legătură puternică între GSD-urile și adenoamele hepatocelulare, cu predilecție pentru tipurile I, III, IV [2].

Adenoamele hepatocelulare (AHC) cu sursa de formare în hepatocite, reprezintă tumori cu evoluție benignă, având o rată de răspândire de 3-4 la 100000 populație [3]. Evoluarea adenomului hepatocelular are loc pe un fon nefavorabil determinat de dereglările hormonale sau/și metabolice, ca rezultat al dezechilibrului hormonal, androgenic, obezitate, afecțiune virală, alcoolism, cât și susceptibilitate genetică a liniei germinale [4, 5, 6]. Majoritatea surselor denotă impactul aplicării contraceptivelor orale în predominanța feminină [7, 8].

Totodată, analiza literaturii de profil în populația pediatrică exprimă o limitare considerabilă a adenomului hepato-celular. În grupul copiilor, adenomul hepatocelular se întâlnește cu o frecvență variabilă de la 2% la 4% printre tumorile hepatice cu și fără asociere a glicogenozelor, mucopolizaharidozelor, anemiei Fanconi etc., [9, 10, 11]. Spectrul de patologii asociate clinic este unul divers prezentat în studiul efectuat de Hahn E. et al. (2020), inclusiv în prezența maladiilor cu depozitare [12]. Adenoamele hepatice sunt atestate în aproximativ 16-75% la pacienții cu GSD tip I până la 15 ani [13], fiind multiple și spre deosebire de etiologia hormonală, acestea apar fără predominanță de sex, cu control metabolic și regresie [14]. Trevor Lesse și coaut. (1988) au constatat în 4 cazuri din 24 pacienți evaluarea adenoamelor realizate pe fondalul maladiei de depozitare a glicogenului (glicogenoze) [15].

Conform datelor de literatură, evoluția clinicii poate fi asimptomatică sau cazuri cu epizoade de dureri abdominale, ca rezultat al hemoragiilor în parenchimul tumoral sau hemoragiei intraabdominale. Totodată,

impactul adenoamelor în starea sănătății copiilor și populației în vârstă este dependentă de formarea a două complicații severe cum ar fi: hemoragia intratumorală și transformarea malignă [16].

Conform relatărilor [17], modificările histologice sunt cele mai evidente din partea lobului drept al ficatului a pacientelor de sex feminin și prezentarea clinică de obicei poate suspecta o (AHC) în cazul durerilor pronunțate ca rezultat al hemoragiilor intratumorale sau rupturilor [18]. Autorii atenționează, că (AHC) manifestă predominant forma solitară de răspândire, pe când multiple focare sunt observate la copii cu predispoziție cum ar fi glicogenoza [19].

În contextul celor expuse, incidența scăzută a patologiei de depozitare a glicogenului asociat cu adenomul hepatic la copii, numărul de cazuri și particularitățile morfologice raportate în literatura de specialitate într-un număr infim de redus au justificat efectuarea unei revizuirii a diagnosticului morfopatologic în elucidarea particularităților morfologice la subiectul abordat.

Scopul studiului: Studiul de față relevă cauzistica și evaluarea profilului morfologic hepatocelular al adenomului hepatic, atestat ocazional la vârsta de 11 ani, asociat glicogenozei tip Ia (von Gierke), în contextul diagnosticului și evidenței acestor afecțiuni la copii.

MATERIAL ȘI METODE

Drept material de studiu au servit datele din registrele Serviciului de Anatomie patologică și Citopatologie a IMSP IMȘIC pe o perioadă de la 1982-2022 în evaluarea incidenței glicogenozei și datele anamnestice și paraclinice, de autopsie furnizate din fișa medicală și procesul de investigație morfopatologică nr. 87/2022 a pacientului P-za, vârsta 11 ani cu diagnosticul stabilit de Boala von Gierke, tip Ia, cu evoluție gravă, asociat cu adenom hepatic stabilit la autopsie. Examinările histologice sau efectuat în baza probelor tisulare prelevate în cadrul autopsiei conform protocolului aprobat prin ordinul 722 al MS R. Moldova, corespunzător protocoalelor acceptate în practica anatomopatologică internațională.

lă. Metodologia histologică a inclus histoprocarea probelor, utilizarea metodelor de colorație uzuale - hematxilina-eozină (testul H&E) și teste histochemice cu tricrom Mason (testul HC - tcr. Mason) în evaluarea componentei conjunctive stromale și aplicarea selectivă a colorației cu Carmin Best în testarea glicogenului intra-citoplasmatic hepatocelular.

REZULTATE

Evaluarea datelor de registratură a Serviciul Centralizat de Anatomie patologică, profil pediatric a IMSP IMȘC, pe o perioadă de 40 ani (1982-2022) a atestat o incidență de 0,006% a glicogenozelor congenitale diagnosticate intravital (din 162532 pacienți) și 0,024% post-mortem (din 12810 autopsii). În structura deceselor au fost diagnosticate cu 0,008% Boala Pompe, forma juvenilă și 0,016% Boala von Gierke.

Prezentare de caz. Pacientul P-za, vârsta 11 ani, internat de urgență în stare gravă în RTI chirurgicală, IMSP IMȘC cu o perioadă de spitalizare de 22z/p cu DZ. Ciroză hepatică decompensată, etiologie metabolică genetică, Glicogenoza von Gierke

Istoricul. Conform datelor clinico-anamnestice, copilul este constatat bolnav de la naștere cu predominarea simptomatologiei dereglărilor digestive prin vomă, dereglări biochimice și persistarea hepatomegaliei. De la vârsta de 2 ani este stabilită maladia von Gierke (glicogenoza tip Ia) confirmat prin date de laborator - Na 133 mmol/l, Chlorid 90 mmol/l, trigliceride 2030 mg/dl (norma 150 mg/dl), colesterol 291 mg/dl (norma m.p. 200 mg/dl), alpha-1 antitripsin 0,76 g/l (norma 0,9 g/l), lactat 8,3 mmol/l (norma 2,2 mmol/l), acid uric mărit; biotinaza în plasmă crescută 11,5 nmol/min/ml (norma 3-8): glicogenoză tip I; Imagistice - ultrasonografie de abdomen: hepatomegalie, splenomegalie, nefromegalie; Molecular genetice: copil heterozigot cu mutația 326 C>T și 966 C>G. Mutația 326 C>T este atribuită pentru Glicogenoza tip Ia ("Alexmed", Munchen, 2013). Pe parcursul perioadei infantile, starea copilului fără dinamică pozitivă cu progresarea dereglărilor circulatorii, mărirea abdomenului pe contul hepatomegaliei progresive, instalarea statutului retardat staturo-ponderal, retardului mintal, vocabular, receptivitate scăzută. La examinarea anamnezei eredo-colaterale se determină copilul decedat cu diagnosticul genetic de glicogenoză.

Examen obiectiv. La internare, copilul cu un statut hipotrofic, deficit ponderal de 30%, starea apreciată gravă cu predominarea simptomatologiei gastro-intestinale și a maladii von Gierke și complicațiilor asociate manifestate prin: vome repetate, dispnee mixtă, ortopnee, dureri abdominale, apatie, neliniște. Tegumente palide, uscate cu turgor scăzut, vizualizarea rețelei vasculare colaterale pe suprafața abdomenului, ultimul mărit în dimensiuni, palpator ficatul (+5) cm sub rebordul costal drept, iar splina (+4) cm sub rebordul costal stâng.

Examen paraclinic. La analiza rezultatelor biochimice

se denotă următoarele date: Na (139-149 mmol/l, indici de referință: 135-145 mmol/l); K (2,2-2,8 mmol/l, indici de referință: 3,5-5,1 mmol/l); Calciu (0,47-2,23 mmol/l, indici de referință: 2,2-2,55 mmol/l); Cl (102,0-112,0%, indici de referință: 41-53%); glucoza (1,2-9,6 mmol/l, indici de referință: 3,89-5,83 mmol/l); lactat (9,1-19,0 mmol/l, indici de referință: 0,9-1,9 mmol/l); ALAT (91,70 U/L, indici de referință: 1-49 U/L); ASAT (154,0 U/L, indici de referință: 1-46 U/L); bilirubina totală (101 mmol/l, indici de referință: 1-17 mmol/l); bilirubina conjugată (14,5 mmol/l, indici de referință: 1-5,1 mmol/l). Datele de USG prezintă: ficatul: lobul drept - 124mm, lobul stâng - 60mm; lobul stâng prezintă o formațiune imagistică cu dim: 7x5mm corespunzătoare hemangiomului; splina: 80/32mm; rinichiul dr: 102/43 mm, rinichiul stâng: 106/47 mm. Datele renghenologice: hepatomegalie cu abdomen mărit în dimensiuni, voalat cu aerație intestinală neuniformă (fig. 1).

Constatări ale autopsiei. La examenul macroscopic, hipotrofie cu deficit ponderal respectiv menționat, tegumentele palide cu o nuanță ușoară icterică în lipsa unor stigme sau anomalități congenitale. Examenul intern atestă o anemie generalizată a complexului organic, în prim plan semnificativ a predominat hepatomegalia, ficatul fiind mărit în dimensiuni cu valori de 29x21x20x10cm, greutatea 2359,0g. (norma de vârstă 800-880g), dur-elastic la palpate, cu margini rotunjite. În secțiune parenchimul hepatic moderat pestriț, gălbui, lipicios cu un aspect nediferențiat de o nuanță nesemnificativă cafeniu-roșietică. La limita dintre lobul drept și stâng al ficatului, în zona subcapsulară sa atestat o formațiune

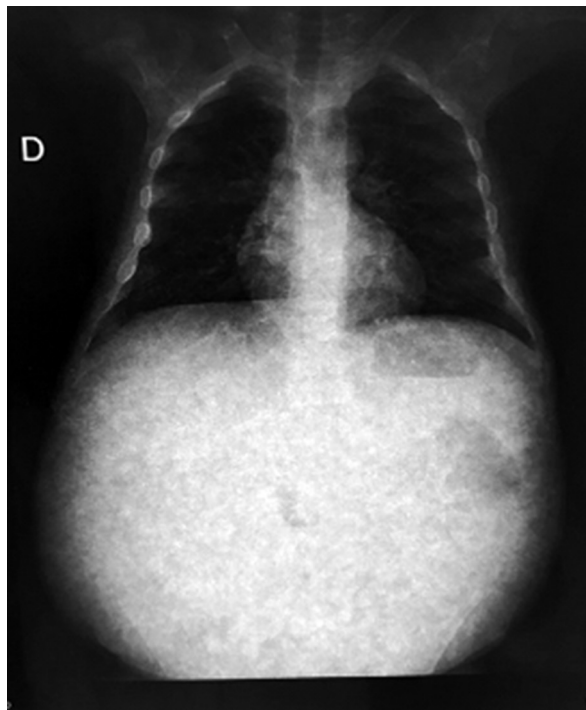


Figura 1. Renghenologie. Hepatomegalie cu abdomen voalat. Aerație intestinală neuniformă.

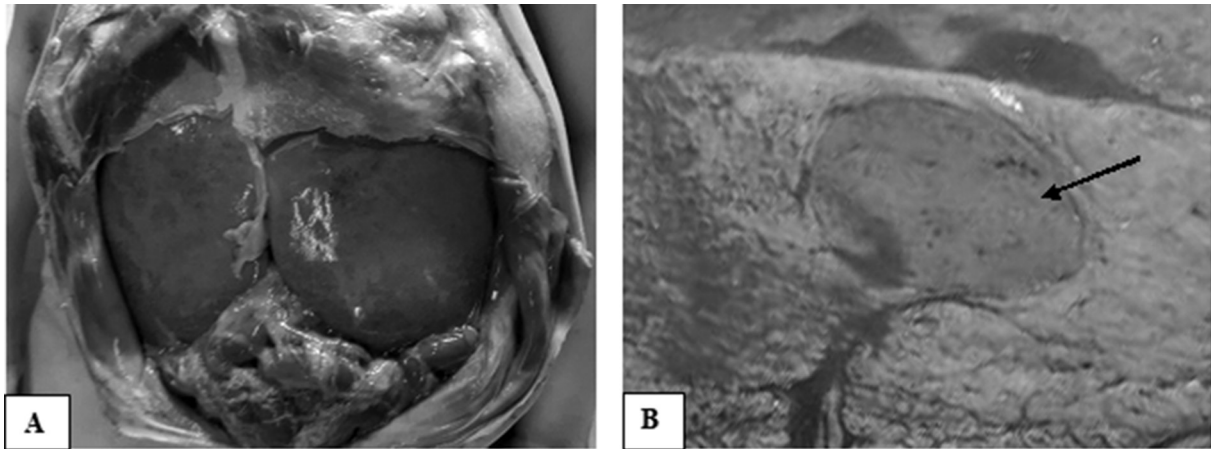


Figura 2. Aspectul macroscopic anatomic de ansamblu și în secțiune a ficatului.
a) Hepatomegalie exprimată; b) Formațiune nodulară intrahepatică

cu diametru de 1,6cm, pală cafeniu-surie, cu margini de delimitare prin prezența unei pseudocapsule, sugestiv unui adenom (fig. 2).

Sistemul cardio-vascular a atestat o dilatare miogenă a ventriculilor fără deviații de la parametrii de normă vârstnică. Sistemul digestiv gastro-intestinal, extenzie și balonarea moderată, diverticol al sigmei, mezadenită reactivă.

Din partea sistemului reno-ureteral sa atestat prezența măririi în volum bilaterală a rinichilor cu predilecție ușoară a celui din stânga înregistrând dimensiunile: dreptul 10,4x4,6x4,0 cm, greutatea = 135,0g., stângul 16,3x5,4x4,4cm, greutatea = 167,0 g) cu o diferențiere a structurii ușor atenuată.

Constatările microscopice. Explorările histologice efectuate prin testul H&E a probelor tisulare a atestat cele mai semnificative modificări din partea ficatului, rinichilor, ce și documentează prezența maladii prin depozitare glicogenică în organele parenchimoase, (fig. 3, 4, 5, 6), forma mixtă hepato-renală ce caracterizează boala von Girke. Particularități caracteristice menționate și de alții autori [29].

Explorările microscopice ale parenchimei ficatului a atestat dereglări arhitectoriale, componenta hepatocelulară în testul H&E, perifocal capsulei adenomului și în majoritatea probelor sa prezentat prin aspectul dezorganizat, trabecular disomplexat, caracteristic steatozei hepatice micro-macroveziculare cu caracter difuz de răspândire, comprimarea și anemizarea capilarelor sinusoide, absența celulelor Kupffer. Majoritatea hepatocitelor prezentau depozitare de glicogen contribuind astfel la atestarea unei citoplasme semitransparente, microgranulare cu caracter de aglomerare intracitoplasmatică, sau hepatocite intumescente cu citoplasma în aspect spumat, care în testul H&E relevă cuiburile de stocarea a glicogenului, fiind o caracteristică nu mai puțin semnificativă în glicogenoza hepatică (fig. 3a, 4a). Compartimentul portal sa caracterizat prin prezența unui infiltrat limfocitar focal cu caracter discret de răspândire, mult mai slab manifestat sau absent în parenchimul hepatic, manifestat prin prezența limfocitelor discrete stocate în sinusoidale comprimate (fig. 3b). În probele din zonele periferice prin aplicarea colorantului cu utilizarea testului carmină Best sa obținut

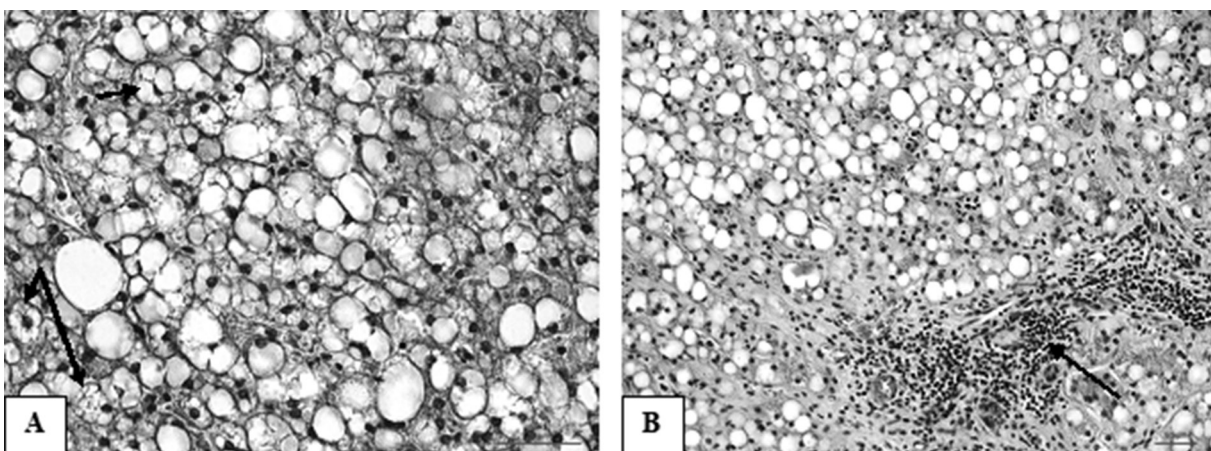


Figura 3. Particularități a componentei hepatocelulare a) Hepatocite cu steatoză hepatică și depozitare microgranulate restante, persistarea hepatocitelor spumoase cu reflexive a stocării de glicogen; b) Infiltrat limfocitar focal portal. Test H&E: x200 (a), x400 (b).

Prin utilizarea testului HC - tcr.Mason sa obținut o mai certă exprimare a componentei fibrilare conjunctive portale și periportale. În majoritatea probelor hepatice



Figura 4. Aspectul microgranular și focal a depozitului de gliogen intracitoplasmatic hepatocelulare. Colorația: Carmin Best, x400.

prezența glicohenului (colorat în roșu) în aglomerări granulare și microfocale cu concentrare distribuitivă variabilă (fig.4)

sa prezentat cu caracter slab de fibroză prin colagenizare fină, inclusiv și din partea parenchimului hepatic. Totodată, în unele arii cu caracter marginal, adiacent formațiunii nodulare incapsulate (adenomului), componenta conjunctivă perilobulară și portală sa manifestat mult mai accentuată, focar cu formarea unor structuri pseudolobulare (fig. 5a). La nivelul parenchimului hepatic regiunilor menționate sa atestat o colagenizare ușor sporită din partea spațiilor Disse (fig. 5b).

La nivelul parenchimului renal, nefroepiteliului tubilor contorți cu predelecție la cei proximali, nefroepiteliul prezinta o citoplasmă microgranulară dispersată cu epitelii prismatic înalt, tubi contorți măriți în dimensiuni, membrană bazală îngroșată. Corpusculul renal mărit în dimensiuni cu glomerul vascular anemizat, spațiul urinar intact (fig. 6).

Examinarea probelor din nodului de tip adenoma apreciat macroscopic de la interferența lobului drept și stâng al ficatului (fig. 2b), la microscopie sa confirmat particularitățile structurale ale unui adenom hepatic cu hepatocite dezorganizate în trabecule, depozitări fine de glicogen intracitoplasmatic cu caracter granular dispers, hepatocite mărite în dimensiuni, steatoză hepatică

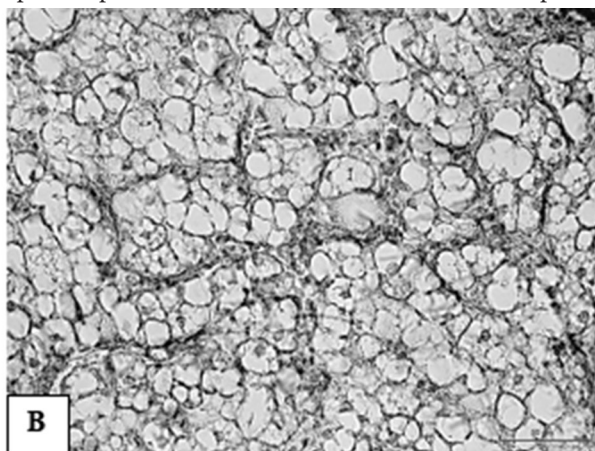
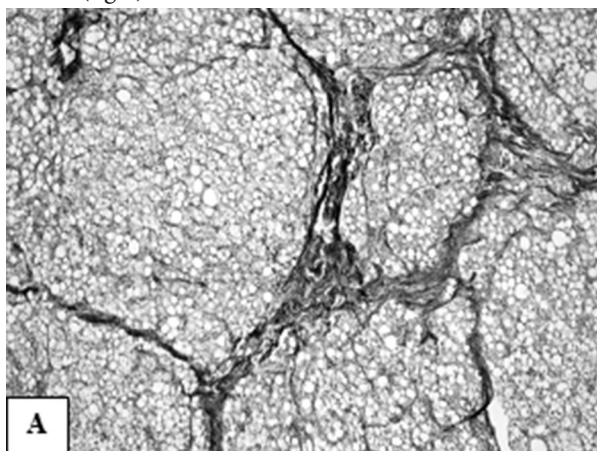


Figura 5. Țesut hepatic: a) Fibroză conjunctivă colagenică perilobulară cu pseudolobul hepatic; b) colagenizarea fibrilară a spațiilor Disse. Testului HC - tcr. Mason, x100(a), - x200(b).

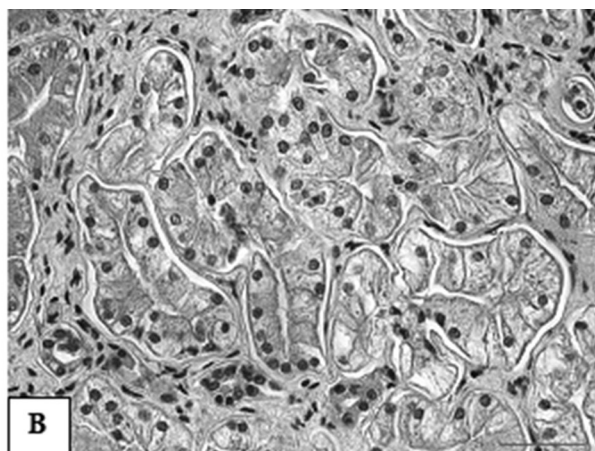
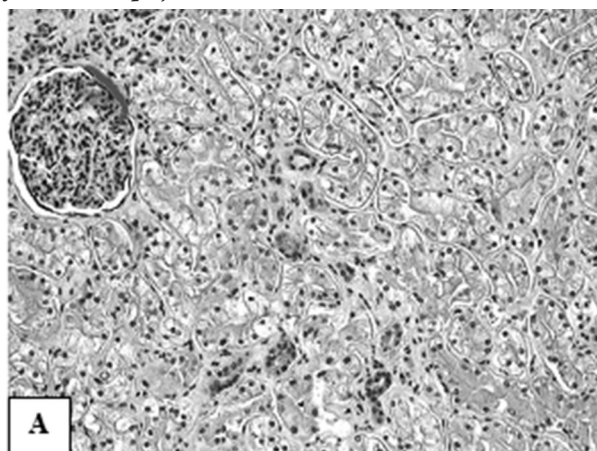


Figura 6. Țesut renal: a) Rinichi: distrofia nefroepiteliului cu predelecția segmentului proximal și distal al nefronului; corpuscul renal cu glomerul vascular anemizat, spațiu urinar intact; b) depozitare de glicogen cu nefroepiteliu înalt prismatic, citoplasmă semitransparentă, microgranulară cu membrană bazală îngroșată. Test H&E, x200(a), - x400(b).

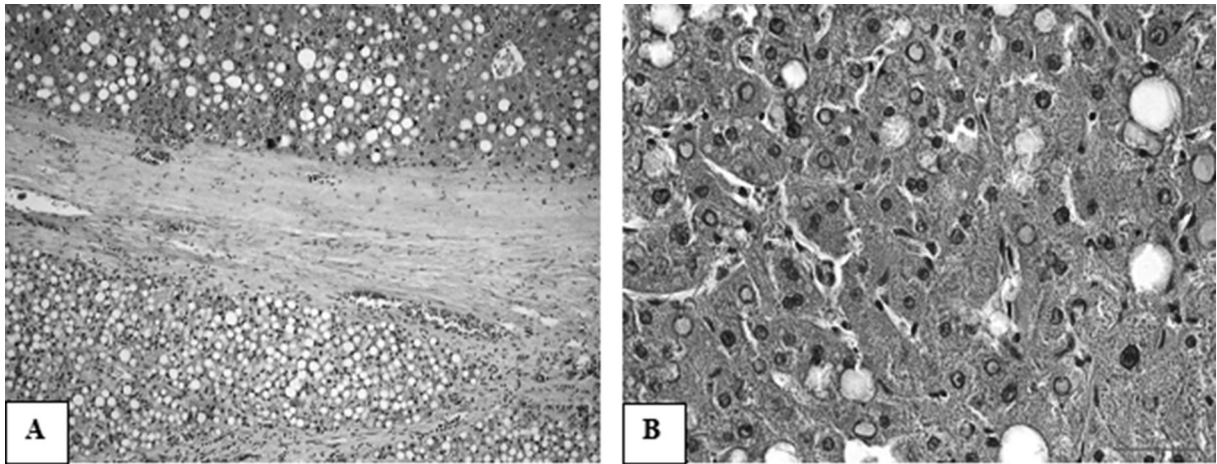


Figura 7. Adenomul hepatic în boala von Girke: a) Zona de interferență conjunctivă fibroasă a adenomului hepatocelular nodular și țesutul hepatocelular nonadenomatos; b) adenom hepatic. Test H&E. x100 (a), - x400 (b)

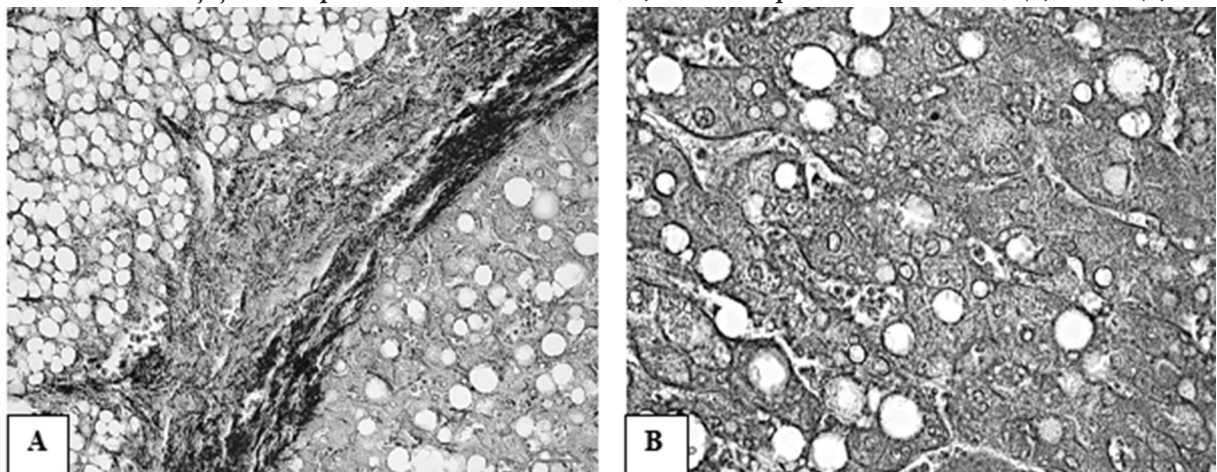


Figura 8. Zona de frontieră și parenchimul adenomului: a) Capsulă conjunctivă fibroasă cu caracter de diferențiere pronunțată la suprafața adenomului hepatic; b) Colagenizare subtotală, fină parenchimotoasă capilaro-sinusoidală intraadenomatoasă. testului HC - tcr.Mason, x100 (a), - x400 (b).

micro-macroveziculară, hepatocite cu heterocromatină accentuată în prezența unei atipii celulare slab exprimate, patul vascular capilaro-sinusoidal anemizant, infiltrat discret slab exprimat de caracter limfocitar (fig. 7). Formațiunea nodulară cu caractere de delimitare de țesutul hepatocitar printr-o capsulă conjunctivă fibroasă, vascularizată (fig. 7a). Componenta conjunctivă fibroasă prin colorația (tricrom Masson) sa prezentat la nivelul capsulei structurizată fasciculară colagenică, accentuată din partea adenomului (fig. 8a) și slabă exprimată la nivelul parenchimului structurii adenomului hepatic (fig. 8b). Așadar, prin actuală lucrare am căutat să evaluăm și să reflectăm incidența glicogenozei și a unor tipuri atestate prin diagnosticul morfologic la copii pe o perioadă de 40 ani, cu reflectarea și raportarea particularităților clinico-morfologice ale unui caz cazuistic de boală von Gierke (Glicogenoză congenită tip Ia) asociat cu adenom hepatic, stabilit prin teste uzuale și histochimice.

DISCUȚII

În literatura de specialitate autohtonă din ultimii 5 ani la subiectul abordat – glicogenozele sau bolile de depo-

zitare a glicogenului, inclusiv la copii, nu am întâlnit careva date statistice. În conformitate cu datele de registratură a Serviciului Centralizat de Anatomie patologică și Citopatologie a IMSP IMC, Glicogenozile diagnosticate, confirmate prin diagnosticul morfologic constituie o incidență de 0,006% în diagnosticul intra-vital prin puncție-bioprie și incizională a ficatului și o frecvență de 0,024% atestată în decese. O cazuistică în perioada de evaluare și analiză a constituit-o cazul raportat în actuala lucrare - boala von Gierke asociat cu adenomul hepatic în evoluție la vârsta de 11 ani.

Maladia de depozitare a glicogenului, glicogenoză tip Ia este o tulburare ereditară rară cu dereglarea metabolismului carbohidraților, ca rezultat al deficitului enzimatic al glucozei-6-fosfatazei, implicate în procesul de gliconeogenează și glicogenoliză, fiind descrisă pentru prima dată de von Gierke în 1929 [20; 29]. Acest deficit enzimatic contribuie la efecte clinice și biochimice ca hipoglicemie cu acumularea glicogenului în hepatocite, contribuind astfel la disfuncția organului. Maladia este destul de rară fiind raportată în datele de literatură cu o incidență de 1 la 50000-100000 de nașteri vii [1], manifestările precoce fiind exprimate de hipoglicemie

cu hepatomegalie pe parcursul primului an de viață, de comun cu așa manifestări biochimice ca acidoza lactică, hiperlipedemia etc., glomeruloscleroză renală, adenome hepatice, date ce nu contrazic rezultatelor obținute în studiul dat. Conform relațiilor de literatură, maladia von Gierke are o asociere cu tumorile hepatice, în particular cu cele adenomatoase [21]. Legătura puternică dintre GSD-urile cu AHC indică asocierea adenomului hepatocelular la glicogenoza tip Ia întâlnită în 16-75% și de obicei, se prezintă în formă multiplă, fiind ecografic determinate către vârsta de 15 ani [22]. Vârsta medie de prezentare a (AHC) la copii este de 14 ani, fiind determinată mult mai precoce, inclusiv în perioada prenatală [23]. Ca și la adulți, adenomul hepatic la copii se prezintă predominant sub formă de leziune solitară, pe când în cazul predispozițiilor (glicogenozelor), leziunile sunt de obicei multiple [24], particularitate ce nu sa prezentat în cazul dat. Particularitățile histologice constatate în adenomul hepatic este unul divers, care conform clasificării moleculare prin secvențierea ARN, secvențierea întregului exon și a genomului au fost elucidate următoarele subtipuri clinico-morfologice: HHCA (HNF1A – adenom hepatocelular inactiv); IHCA (adenom hepatocelular inflamator); bex3HCA (adenom hepatocelular mutant Beta-catenin (exon 3)); bex7,8HCA (adenom hepatocelular mutant Beta-catenin (exon 7/8)); shHCA (adenom hepatocelular activat) [25]. Conform datelor atestate în studiul dat, particularitățile histologice au fost cu caractere încadrate în subtipul HHCA, manifestate în particular prin steatoză hepatică, proces inflamator de caracter focar exprimat, atipie celulară absentă [26]. Transformarea malignă a adenomul hepatic evoluează în 4,2% de adenom hepatic în populația matură, date stabilite într-o meta-analiză de autori [27]. În același timp, transformarea malignă în populația pediatrică este un fenomen rar, ca cazuistică fiind descrisă în asociere cu glicogenoza tip I [28].

CONCLUZII

Studiul dat elucidează evoluarea asimptomatică a unui adenom hepatic ca una dintre cele mai importante complicații în cazul glicogenozei tip Ia la un copil cu antecedente eredo-colaterale în prezența unei steatoze hepatice cu reflectarea particularităților microscopice ale morfologiei afecțiunilor prin metode uzuale și histochimice.

BIBLIOGRAFIE

1. Rooks J. B., Ory H. W., Ishak K. G., Strauss L. T., Grensman J. R., Hill A. P., Tyler C. W. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242:644-648.
2. Schady D. A., Roy A., Finegold M. J. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015; 4: 290-303.

3. Rooks J. B., Ory H. W., Ishak K. G. et al. Epidemiology of hepatocellular adenoma. The role of oral contraceptive use. *JAMA* 1979; 242:644-648.
4. Seo J. M., Lee S. J., Kim S. H., Park C. K., Ha S. Y. Hepatocellular carcinoma arising from hepatocellular adenoma in a hepatitis B virus-associated cirrhotic liver. *Clin. Radiol*, 2012; 67: 329-333.
5. Tonorezos E. S., Barnea D., Abou-Alfa J., Bromberg J., D Angelica M., Sklar C. A., Shia J., Oeffinger K. C. Hepatocellular adenoma among adult survivors of childhood and young adult cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2017; 64.
6. Resnick M. B., Kozakewich H. P., Perez-Atayde. Hepatic adenoma in the pediatric age group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am. J. Surg. Pathol* 1995; 19:1181-1190.
7. Edmondson H. A., Henderson B., Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1976; 294: 470-472.
8. Svrcek M., Jeannot E., Arrive L. et al. Regressive liver adenomatosis following androgenic progestin therapy withdrawal: a case report with a 10-year follow-up and a molecular analysis. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 617-621.
9. Resnick M. B., Kozakewich H. P., Perez-Atayde. Hepatic adenoma in the pediatric age group. Clinicopathological observations and assessment of cell proliferative activity. *Am. J. Surg. Pathol* 1995; 19:1181-1190.
10. Vaithianathan R., Philipchandran, Selvambigai G., Jayaganesh P. Spontaneous hepatocellular adenoma in paediatric group – case report. *J. Clin Diagn Res* 2013; 7:2962-2963.
11. Franchi-Abella S., Branchereau S. Beningn hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013: 215064.
- [12] Elan Hahn, Juan Putra. Hepatocellular adenoma in the pediatric population: Molecular classification and clinical associations. *World journal of gastroenterology*. 2020 may, 21; 26(19): 2294-2304.
13. Rake J. P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease typ I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1: S20-S34.
14. Khanna R., Verma S. K. Pediatric hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2018; 24: 3980-3999.
15. Trevor Leese, Oliver Farges, Henri Bismuth. Liver cell adenomas. A 12-year surgical experience from a specialist hepato-biliary unit. *Ann Surg*. 1988 Nov; 208(5)^558564.
16. Nault J. C., Couchy G., Balabaud C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding and malignant transformation. *Gastroenterology* 2017; 152:880-894.

17. Wheeler D. A., Edmondson H. A., Reynolds T. B. Spontaneous liver cell adenoma in children. *Am J Clin Pathol* 1986; 85:6-12.
18. van Aalten S. M., de Man R. A., Usermans J. N., Terkivatan T. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br. J Surg* 2012; 99:911-916.
19. Chiorean L., Cui X. W., Tannapfel A. et al. Benign liver tumors in pediatric patients – Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 8541-8561.
20. Ishak K. G., Sharp H. L., Schwarzenberg S. J. Metabolic errors and liver disease. In: MacSween RNM, Burt A. D., Portmann B. C., Ishak K. G., Scheuer P. J., Anthony P. R. eds. *Pathology of the liver*. 4ed. London, England: Churchill Livingstone; 2002: 155-256.
21. Fujiyama S., Sato K, Sakai M, Sato T, Tashiro S., Arakawa M. A case of type Ia glycogen storage disease complicated by hepatic adenoma. *Hepato-Gastroenterology*. 1990; 37: 432-435.
22. Rake J. P., Visser G., Labrune P. et al. Glycogen storage disease type I: diagnosis, management, clinical course and outcome. Results of the European Study on Glycogen Storage Disease type I (ESGSD I). *Eur J Pediatr* 2002; 161 Suppl 1: S20-S34.
23. Franchi-Abella S., Branchereau S. Benign hepatocellular tumors in children: focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma. *Int J Hepatol* 2013; 2013:215064.
24. Chiorean L., Cui XW, Tannapfel A., et al. Benign liver tumors in pediatric patients – Review with emphasis on imaging features. *World J Gastroenterol* 2015; 21:8541-8561.
25. Nault JC, Couchy G., Balabaud C. et al. Molecular classification of hepatocellular adenoma associates with risk factors, bleeding and malignant transformation. *J Gastroenterol* 2017; 152:880-894.
26. Dhingra S., Fiel MI. Update on the new classification of hepatic adenomas: clinical, molecular and pathologic characteristics. *Arch Pathol Lab Med* 2014; 138:1090-1097.
27. Stoot JH, Coelen RJ, De Jong MC, De Jong CH. Malignant transformation of hepatocellular adenomas into hepatocellular carcinomas: a systematic review including more than 1600 adenoma cases. 2010; 12:509-522.
28. Bianchi L/ Glycogen storage disease I and hepatocellular tumors. *Eur J Pediatr* 1993; 152.
29. Zota Ie., Vataman V. Accumulation diseases (the-saurismoses or storage diseases). In: *General Morphatology*//sub ed. Academician a AȘ R.Moldova, Anestiadi V. Chișinău 2014, 236 p.

DOINA SECU, NATALIA UȘURELU, DANIELA BLĂNIȚĂ, VICTORIA HLISTUN,
GHEORGHE SECU, VICTORIA SACARĂ

CHALLENGES IN DIAGNOSIS OF MITOCHONDRIAL DISORDERS: CASE REPORTS

Institute of Mother and Child

REZUMAT

PROVOCĂRI ÎN DIAGNOSTICUL TULBURĂRILOR MITOCHONDRIALE: CAZ CLINIC

Introducere. Maladiile mitocondriale sunt cele mai frecvente tulburări neurometabolice moștenite, ce pot apărea la orice vârstă și sunt provocate de mutații ale genelor din ADN-ul mitocondrial (ADNmt), dar și ADN-ul nuclear (ADNn) care codifică proteinele mitocondriale structurale sau cele implicate în funcția mitocondrială.

Rapoarte de caz. Primul caz este cel al unui băiat, născut la termenul de 40 sa, prin operație cezariană urgentă din cauza insuficienței secundare a forțelor de contracție cu greutatea de 2900 g, scor Apgar 6/7, în cuplu non-consangvin. Având în vedere prezența acidozei metabolice profunde, hiperalaninemie, tablou clinic manifestat prin convulsii, decompensare metabolică, hepatomegalie, deteriorarea bruscă și progresivă a stării de sănătate s-a suspectat o eroare înăscută de metabolism, cu predilecție o patologie mitocondrială. Pe parcursul internării starea pacientului s-a complicat iar în pofida măsurilor de resuscitare, s-a constatat moarte clinică a nou-născutului. Post-mortem a fost efectuată secvențierea Sanger completă a genomului mitocondrial, însă nu s-a denotat nici o mutație patologică la nivelul ADNmt. Pacientul 2, se prezintă primar la vârsta de 15 ani, copil I, din cuplu non-consangvin, născut la termen cu acuze la pierdere bruscă a vederii la ochiul drept de la vârsta de 14 ani, iar peste 2-3 săptămâni și la ochiul stâng, dureri oculare la privier, nistagm, toleranță scăzută la efort fizic, fatigabilitate, scotom centra relative la ochiul stâng și scotom central absolut la ochiul drept. În rezultatul secvențierii Sanger a fost identificată mutația m.11778G>A, sugestivă pentru Neuropatia optică ereditară Leber (LHON).

Discuții. În cele două cazuri ilustrate mai sus, am dorit să evidențiem că diagnosticarea patologiei mitocondriale primare este dificilă și chiar și atunci când tabloul clinic și investigațiile biochimice sugerează prezența certă a unei boli mitocondriale, diagnosticul molecular genetic este cel care face diferența.

Concluzii. Având în vedere că maladiile mitocondriale sunt asociate cu diverse manifestări și simptome clinice eterogene, subliniem importanța unei abordări integrative multidisciplinare la nivel clinic, biochimic, imagistic și genetic pentru diagnosticul, managementul și tratamentul pacienților cu simptomatologie sugestivă maladiilor mitocondriale.

Cuvinte-cheie: ADN mitocondrial; boală mitocondrială; sindromul LHON.

РЕЗЮМЕ

ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ: ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЕВ

Введение: Митохондриальные заболевания являются наиболее распространенными наследственными нейрометаболическими нарушениями, которые могут появиться в любом возрасте и вызваны мутациями в генах митохондриальной ДНК (мтДНК), а также ядерной ДНК (ядДНК), которые кодируют структурные митохондриальные белки или белки, участвующие в митохондриальной функции.

Описание клинических случаев: Первый случай – мальчик, рожденный в срок 40 недель путем экстренного кесарева сечения по поводу вторичной недостаточности сократительной способности матки, массой 2900 г, оценка по шкале Апгар 6/7, у некровнородственной пары. Учитывая наличие глубокого метаболического ацидоза, гипераланинемии, клинической картины, проявляющейся судорогами, метаболической декомпенсацией, гепатомегалией, внезапным и прогрессирующим ухудшением самочувствия, заподозрили врожденное нарушение метаболизма, преимущественно митохондриальную патологию. При госпитализации состояние больного осложнилось и, несмотря на проведенные реанимационные

мероприятия, констатирована клиническая смерть новорожденного. Было проведено посмертное полное секвенирование митохондриального генома по Сэнгеру, но патологических мутаций мтДНК обнаружено не было. Пациент 2, впервые обратился в возрасте 15 лет, первый ребенок от некровнородственной пары, родился в срок, с обвинениями в внезапной потере зрения на правый глаз с 14 лет, через 2-3 нед. также в левом глазу, боль в глазу при взгляде, нистагм, низкая переносимость физической нагрузки, повышенная утомляемость, относительная центральная скотома левого глаза и абсолютная центральная скотома правого глаза. В результате секвенирования по Сэнгеру была идентифицирована мутация m.11778G>A, что свидетельствует о наследственной атрофии зрительных нервов Лебера (LHON).

Обсуждения: В двух приведенных выше случаях мы хотели подчеркнуть, что диагностика первичной митохондриальной патологии затруднена, и даже когда клиническая картина и биохимические исследования указывают на определенное присутствие митохондриального заболевания, решающую роль играет молекулярно-генетический диагноз.

Заключение: Учитывая, что митохондриальные заболевания связаны с различными гетерогенными клиническими проявлениями и симптомами, мы подчеркиваем важность междисциплинарного интегративного подхода на клиническом, биохимическом, инструментальном и генетическом уровне для диагностики, ведения и лечения пациентов с симптоматикой, указывающей на митохондриальные заболевания.

Ключевые слова: митохондриальная ДНК; митохондриальная болезнь; синдром LHON

INTRODUCTION

Mitochondria are dynamic subcellular organelles with innumerable functions [1], including energy generation via oxidative phosphorylation (OXPHOS), calcium homeostasis, and regulation of apoptotic cell death [2], placing them at the centre of cellular metabolism and signaling [3].

Mitochondrial diseases are by far the largest class of inborn errors of metabolism (IEM) [4] with a collective incidence of 1.6 in 5,000 [5], characterized by clinical, biochemical, and genetic heterogeneity, diagnostic odysseys, and absence of disease-modifying curative therapies. Mitochondrial disorders are caused by mutations in genes that primarily affect oxidative phosphorylation and ATP synthesis, disrupting a plethora of cellular metabolic and homeostatic functions [6]. The responsible mutations harbour in both the circular 16,569 base pair mitochondrial DNA (mt-DNA) and the nuclear DNA (nDNA) [7]. The mt-DNA encodes 37 genes including 22 tRNAs and two rRNAs essential for mt-DNA-specific translation of the 13 encoded respiratory chain subunits. In the nDNA over 1,000 mitochondrially localizing proteins are encoded, translated in the cytoplasm, and translocated to the mitochondria by an elaborate protein import machinery [8]. Consequently, mitochondria require dual genomic expression of proteins, which originate both in the nDNA and mt-DNA. The nDNA diseases manifest Mendelian inheritance (autosomal dominant or recessive) or X-linked transmission whereas mt-DNA diseases are maternally inherited (mutations of the mt-DNA) or sporadic (mt-DNA single deletions syndromes) [7]. Furthermore, the multicopy nature of mitochondrial DNA gives rise to the concept of heteroplasmy (when both mutated and wild type mtDNA molecules coexist in the same cell) and homoplasmy (only mutant mt-DNA is present in

the mitochondria of the cell). For a disease to manifest symptoms, the mutated mt-DNA molecules in tissue must increase to a critical threshold above which OXPHOS function is impaired [9]. In general, the proportion of mitochondrial genomes that harbor a pathogenic variant directly correlates with disease severity [10]. Clinical manifestations may range from isolated organ involvement with onset late in life to onset of severe multisystem problems in the newborn period leading to early death. Single organ symptoms may be the cardinal or only symptom, but more commonly progressive problems develop over time in additional systems [11]. Disease courses may be characterized by rapid decline or prolonged periods of stability with intercurrent decompensation with stressors such as infections, fevers, or anesthesia. Symptom severity may range from mild to severe, and fluctuate over time. Multi-system manifestations, particularly when progressive over time, should prompt consideration of primary mitochondrial disease, especially when involving functional rather than structural manifestations. Dysmorphic features are recognized in some primary mitochondrial diseases, but remain relatively uncommon, as are rheumatologic, dermatologic, oncologic, and primary orthopedic problems [12].

Currently, the Laboratory of Human Molecular Genetics of The Mother and Child Institute aims to create a step-by-step laboratory diagnostic algorithm, which would include biochemical and molecular genetic investigations for the purpose of establishing the diagnosis of mitochondrial disease in patients presenting the characteristic symptoms of mitochondrial disorders. In the following, we will elucidate two clinical cases of two patients who were suspected of a mitochondrial pathology, but based on the results of the molecular-genetic analyses, one of the patients was diagnosed with Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON), and in the case

of the second patient no molecular-genetic diagnosis was confirmed. It is well known that genetic complexity together with ever widening clinical spectrum associated with mitochondrial dysfunction poses a major challenge in diagnosis and our clinical cases highlight once again the difficulty of diagnosing these pathologies at the genetic.

CASE REPORTS

Case 1. The first case is a male infant, born from the first pregnancy, at term 40 weeks, by emergency cesarean section due to secondary insufficiency of the contraction forces, weighing 2900 g, Apgar score 6/7, in a non-consanguineous couple. At birth, the child was in very serious condition, with signs of respiratory failure, placed on nCPAP, FiO₂–45%. The first 24 hours of life are complicated by episodes of hypoglycemia (corrected), hypotension (corrected with medication), with negative dynamics. Given the presence of metabolic acidosis due to low pH [7.079-7.177; ref. val. 7.35-7.45], low glucose [1.1 mmol/L; ref. val. 4,0-5,9 mmol/L], extremely elevated lactate [20 mmol/L; ref. val. 0,7-2,1 mmol/L], slightly increased anion gap [14.1-18 mmol/L; ref. val. 4-12 mmol/L], elevated ammonia [43 μmol/L; ref. val. 9-30 μmol/L], ketone bodies present in urine, clinical picture manifested by convulsions, metabolic decompensation, hepatomegaly, lactic acidemia, sudden and progressive deterioration of health state, an inborn error of metabolism was suspected, with a predilection for mitochondrial pathology. Amino acid analysis was performed in the blood and urine highlighting changes suggestive of a mitochondrial disease, including a high level of alanine [831,82 μmol/L; ref. val. 134.64 - 460.20 μmol/L] and deviant Ala/Lys ratio [3,8,

abnormal if >3]. The patient was evaluated and scored according to the Nijmegen Mitochondrial Disease Criteria Scale (Score 1: mitochondrial disorder unlikely; score 2 to 4: possible mitochondrial disorder; score 5 to 7: probable mitochondrial disorder; score 8 to 12: definite mitochondrial disorder) [13]. After evaluating the patient, a score equal to 8 points was obtained (figure 1), suggesting the definite presence of a mitochondrial disease. He had no family history of any genetic or neurological disorder. Enzymology, histology and functional fibroblast ATP synthesis rate were not performed due to the paucity of facilities and financial constraints. On the 5th day of life, the newborn was transferred to the newborn resuscitation unit of the Institute of Mother and Child with the following admission diagnoses: Neonatal Sepsis; Meconium aspiration in the neonatal period; Hypoxic Ischemic Encephalopathy in newborn Sarnat Grade II; Mitochondrial disease? Convulsive syndrome; Thrombocytopenia. On the 6th day, a massive intracerebral hemorrhage was found on the left side (gr. IV), with the appearance of changes typical of early cerebral edema with multiple intracerebral hemorrhagic imbibitions confirmed by CT without contrast. VAP respiratory support continued for 7 days, nCPAP respiratory support continued for 2 days, and on the 15th day a positive dynamic was recorded, for which the patient was excluded from respiratory support. On the 18th day, the condition worsened, the patient was re-placed to nCPAP FiO₂–50% respiratory support, then due to negative dynamics, he was transferred to VAP. On the 19-20th day of life, the extremely serious life-threatening condition continued, VAP respiratory support was on maximum parameters FiO₂-100%, hemodynamically unstable on the support of inotropes, maximum dose of Dopamine and Adrenaline. During

I. Clinical signs and symptoms, 1 point/symptom (max. 4 points)				
A. Muscular presentation (max. 2 points)	B. CNS presentation (max. 2 points)	C. Multisystem disease (max. 3 points)	II. Metabolic/imaging studies (max. 4 points)	III. Morphology (max. 4 points)
Ophthalmoplegia†	Developmental delay	Hematology	Elevated lactate†	Ragged red/blue fibers‡
Facies myopathica	Loss of skills	GI tract	Elevated L/P ratio	COX-negative fibers‡
Exercise intolerance	Stroke-like episode	Endocrine/growth	Elevated alanine†	Reduced COX staining‡
Muscle weakness	Migraine	Heart	Elevated CSF lactate†	Reduced SDH staining
Rhabdomyolysis	Seizures	Kidney	Elevated CSF protein	SDH positive blood vessels†
Abnormal EMG	Myoclonus	Vision	Elevated CSF alanine†	Abnormal mitochondria/EM†
	Cortical blindness	Hearing	Urinary TA excretion†	
	Pyramidal signs	Neuropathy	Ethylmalonic aciduria	
	Extrapyramidal signs	Recurrent/familial	Stroke-like picture/MRI	
	Brainstem involvement		Leigh syndrome/MRI†	
			Elevated lactate/MRS	

* Score 1: mitochondrial disorder unlikely; score 2 to 4: possible mitochondrial disorder; score 5 to 7: probable mitochondrial disorder; score 8 to 12: definite mitochondrial disorder.

† This specific symptom scores 2 points.

‡ This symptom in a higher percentage scores 4 points.

GI = gastrointestinal; L/P = lactate/pyruvate; COX = cytochrome c oxidase; SDH = succinate dehydrogenase; EM = electron microscopy; EMG = electromyography; TA = tricarbon acid.

Figure 1. Nijmegen Mitochondrial Disease Criteria Scale in case 1

hospitalization, the patient's condition became complicated with infectious anasarca, renal failure, neonatal heart failure, metabolic lactic acidosis, anemia, and on the 20th day of life, despite resuscitation measures, clinical death of the newborn was determined.

Postmortem the whole mitochondrial genome was sequenced by through Sanger sequencing and unfortunately, the presence of a pathological mutation could not be detected, but considering that the nuclear genome participates with more than 1000 genes in the functionality of the mitochondria, the presence of a mitochondrial disease caused by a mutation in the nuclear DNA encoding a protein involved in mitochondrial function cannot be excluded.

Case 2. Patient 2, presents for the first time at the age of 15, 1st child in family, from a non-consanguineous couple, born at term with accusations of sudden loss of vision in the right eye from the age of 14, and in 2-3 weeks also in the left eye, eye pain, nystagmus, exercise intolerance, fatigability. Paraclinical data suggested: an

increase in serum lactate [32.3 mg/dL; ref val. 4.5-19.8 mg/dL]; MRI with no suggestive data of neurological pathology; Electrophysiological data suggestive of bilateral prechiasmatic damage to the optic pathways, suspicion of Neuromyelitis optica (NMO). Antibodies for the spectrum of NMO – AQP4 aquaporine 4 and MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) were negative. The ophthalmological consultation revealed relative central scotoma in the left eye and absolute central scotoma in the right eye, but also papillary edema. Considering the clinical picture and paraclinical data, the diagnosis of NMO was excluded, and the presence of Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON) was assumed. The patient was evaluated and scored according to the Nijmegen Mitochondrial Disease Criteria Scale and obtained a score equal to 5, which suggests the presence of a probable mitochondrial disease (figure 2).

As a result of the analysis of the mitochondrial genome through Sanger sequencing, the presence of a suggestive mutation for LHON syndrome – m. 11778 G>A in the

I. Clinical signs and symptoms, 1 point/symptom (max. 4 points)				
A. Muscular presentation (max. 2 points)	B. CNS presentation (max. 2 points)	C. Multisystem disease (max. 3 points)	II. Metabolic/imaging studies (max. 4 points)	III. Morphology (max. 4 points)
Ophthalmoplegia†	Developmental delay	Hematology	Elevated lactate†	Ragged red/blue fibers‡
Facies myopathica	Loss of skills	GI tract	Elevated L/P ratio	COX-negative fibers‡
Exercise intolerance	Stroke-like episode	Endocrine/growth	Elevated alanine†	Reduced COX staining‡
Muscle weakness	Migraine	Heart	Elevated CSF lactate†	Reduced SDH staining
Rhabdomyolysis	Seizures	Kidney	Elevated CSF protein	SDH positive blood vessels‡
Abnormal EMG	Myoclonus	Vision	Elevated CSF alanine†	Abnormal mitochondria/EM†
	Cortical blindness	Hearing	Urinary TA excretion†	
	Pyramidal signs	Neuropathy	Ethylmalonic aciduria	
	Extrapyramidal signs	Recurrent/familial	Stroke-like picture/MRI	
	Brainstem involvement		Leigh syndrome/MRI†	
			Elevated lactate/MRS	

* Score 1: mitochondrial disorder unlikely; score 2 to 4: possible mitochondrial disorder; score 5 to 7: probable mitochondrial disorder; score 8 to 12: definite mitochondrial disorder.

† This specific symptom scores 2 points.

‡ This symptom in a higher percentage scores 4 points.

GI = gastrointestinal; L/P = lactate/pyruvate; COX = cytochrome c oxidase; SDH = succinate dehydrogenase; EM = electron microscopy; EMG = electromyography; TA = tricarbon acid.

Figure 2. Nijmegen Mitochondrial Disease Criteria Scale in case 2

MT-ND4 gene was revealed. The identified mutation is in fact one of the most frequent mutations associated with LHON and impairs the mitochondrial-encoded subunit ND4 of Complex I due to an arginine to histidine substitution at the position 340.

DISCUSSIONS

It is increasingly recognized that mitochondrial disorders are more common than previously thought. The advent of improved diagnostic techniques has led to a global increase in patients diagnosed with mitochondrial disorders [14].

Nevertheless, patients with mitochondrial disorders still suffer from delays in diagnoses. Despite significant

progress made in the field of mitochondrial medicine during the last two decades, the molecular mechanisms underlying these disorders are not fully understood. General physicians are often not familiar with these disorders. A full evaluation for a mitochondrial disorder is often warranted in individuals with a complex neurologic picture or a single neurologic manifestation and other system involvement [12].

The diagnosis and treatment of mitochondrial diseases is challenging because of wide variations in phenotypic expression and variable penetrance. Findings that can suggest a mitochondrial disorder include clinical phenotype (physical examination including neurologic examination), mode of inheritance (family history), and extent of the phenotype (other investigations to es-

establish the extent of the phenotype) [15]. As far as the overall investigation it includes clinical records, family history, physical examination, biochemical evaluation in body fluid samples (lactate, pyruvate, glucose, blood gas profile, amino acids profile in blood/ spinal fluid and organic acids in urine) [16], neuroimaging, muscle biopsy with histology and respiratory chain enzyme activity studies and, ideally, genetic identification of the responsible variant [17]. As biochemical approach is not always elucidative or safe, genetic evaluation has become an eligible initial step in investigation especially if a pattern of symptoms is found suggesting a specific condition of one or more complexes deficiency.

The prognosis of mitochondrial diseases is reserved and despite ongoing trials and progress, there is no curative treatment available, only towards supporting symptoms and avoiding metabolic crisis [18]. There is no cure for mitochondrial diseases, and a genetic diagnosis is therefore crucial for genetic counselling and recurrence risk calculation, and can impact on the clinical management of affected patients.

In the two cases illustrated above, we wanted to highlight that diagnosing primary mitochondrial pathology is difficult and even when the clinical picture and biochemical investigations suggest the definite presence of a mitochondrial disease, in the end the genetic molecular diagnosis is the one that makes the difference. In the case of the first child, other genes from the nuclear genome that could be responsible for the patient's symptoms will be taken into account until we receive a final diagnosis. In the second case, Leber's Hereditary Optic Neuropathy was confirmed, which is the most common form of primary mitochondrial DNA disorders, that specifically targets the retinal ganglion cells by reducing their ability to produce enough energy to sustain [19]. The mutations of the mt-DNA that cause LHON are silent until an unknown trigger causes bilateral central visual scotoma, a clinical sign that we also observed in the patient that was described. In most patients with LHON, the visual loss remains profound and permanent.

CONCLUSIONS

Mitochondrial dysfunction is associated with an increasingly large number of heterogeneous clinical presentations and symptoms, such as muscle weakness, exercise intolerance, impaired hearing and vision, ataxia, seizures, learning disabilities, heart defects, diabetes, and poor growth. We, therefore, emphasized the importance of an integrated approach for appropriate clinical, biochemical, imaging and genetic diagnosis, management and the treatment of patients with suspected clinical presentations. Proper understanding of mitochondrial genetics and investigative approaches will prove valuable for clinicians and patients aiding proper genetic counselling and prognosis.

BIBLIOGRAPHY

- [1] M. P. Rossmann, S. M. Dubois, S. Agarwal, and L. I. Zon, "Mitochondrial function in development and disease," *Dis Model Mech*, vol. 14, no. 6, Jun. 2021, doi: 10.1242/dmm.048912.
- [2] M. X. Li and G. Dewson, "Mitochondria and apoptosis: Emerging concepts," *F1000Prime Rep*, 2015, doi: 10.12703/P7-42.
- [3] J. X. Tan and T. Finkel, "Mitochondria as intracellular signaling platforms in health and disease," *Journal of Cell Biology*, vol. 219, no. 5, May 2020, doi: 10.1083/jcb.202002179.
- [4] C. R. Ferreira, C. D. M. van Karnebeek, J. Vockley, and N. Blau, "A proposed nosology of inborn errors of metabolism," *Genetics in Medicine*, vol. 21, no. 1, pp. 102–106, Jan. 2019, doi: 10.1038/s41436-018-0022-8.
- [5] J. Tan et al., "Lifetime risk of autosomal recessive mitochondrial disorders calculated from genetic databases," *EBioMedicine*, vol. 54, p. 102730, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.ebiom.2020.102730.
- [6] B. Dujon, "Mitochondrial genetics revisited," *Yeast*, vol. 37, no. 2, pp. 191–205, Feb. 2020, doi: 10.1002/yea.3445.
- [7] R. P. Saneto, "Genetics of Mitochondrial Disease," 2017, pp. 63–116. doi: 10.1016/bs.adgen.2017.06.002.
- [8] J. Rahman and S. Rahman, "Mitochondrial medicine in the omics era," *The Lancet*, vol. 391, no. 10139, pp. 2560–2574, Jun. 2018, doi: 10.1016/S0140-6736(18)30727-X.
- [9] I. P. de Barcelos, V. Emmanuele, and M. Hirano, "Advances in primary mitochondrial myopathies," *Curr Opin Neurol*, vol. 32, no. 5, pp. 715–721, Oct. 2019, doi: 10.1097/WCO.0000000000000743.
- [10] H. Zhang, S. P. Burr, and P. F. Chinnery, "The mitochondrial DNA genetic bottleneck: Inheritance and beyond," *Essays in Biochemistry*. 2018. doi: 10.1042/EBC20170096.
- [11] C. L. Alston, M. C. Rocha, N. Z. Lax, D. M. Turnbull, and R. W. Taylor, "The genetics and pathology of mitochondrial disease," *Journal of Pathology*. 2017. doi: 10.1002/path.4809.
- [12] C. C. Muresku, E. M. McCormick, and M. J. Falk, "Mitochondrial Disease: Advances in Clinical Diagnosis, Management, Therapeutic Development, and Preventative Strategies," *Curr Genet Med Rep*, 2018, doi: 10.1007/s40142-018-0138-9.
- [13] E. Morava et al., "Mitochondrial disease criteria: Diagnostic applications in children," *Neurology*, 2006, doi: 10.1212/01.wnl.0000244435.27645.54.
- [14] D. Tolomeo et al., "The Diagnostic Approach to Mitochondrial Disorders in Children in the Era of Next-Generation Sequencing: A 4-Year Cohort Study," *J Clin Med*, vol. 10, no. 15, p. 3222, Jul. 2021, doi: 10.3390/jcm10153222.

- [15] S. Korenev and A. A. M. Morris, "When to Suspect and How to Diagnose Mitochondrial Disorders?," *Indian Journal of Pediatrics*. 2016. doi: 10.1007/s12098-015-1932-y.
- [16] W. H. G. Hubens et al., "Blood biomarkers for assessment of mitochondrial dysfunction: An expert review," *Mitochondrion*, vol. 62, pp. 187–204, Jan. 2022, doi: 10.1016/j.mito.2021.10.008.
- [17] P. Forny et al., "Diagnosing Mitochondrial Disorders Remains Challenging in the Omics Era," *Neurol Genet*, vol. 7, no. 3, p. e597, Jun. 2021, doi: 10.1212/NXG.0000000000000597.
- [18] M. Scarpelli, A. Todeschini, I. Volonghi, A. Padovani, and M. Filosto, "Mitochondrial diseases: Advances and issues," *Application of Clinical Genetics*. 2017. doi: 10.2147/TACG.S94267.
- [19] R. Hage and C. Vignal-Clermont, "Leber Hereditary Optic Neuropathy: Review of Treatment and Management," *Front Neurol*, vol. 12, May 2021, doi: 10.3389/fneur.2021.651639.

Teze

© V. David^{1,4}, V. Petrovici^{1,4}, Valeriana Pantea², Ecaterina Carpenco^{1,3}, L. Șaptefrați^{1,3}

V. DAVID, V. PETROVICI, VALERIANA PANTEA, ECATERINA CARPENCO, L. ȘAPTEFRAȚI

CONȚINUTUL SERIC DE sENG ÎN SARCINI UTERINE CU DEBUT CLINIC DE SARCINI DEREGLATE ÎN TERMEN PRECOCE

¹Laboratorul de morfologie,

²Laboratorul de biochimie,

³Catedra de histologie, citologie și embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,
⁴Serviciul de anatomie patologică a IMSP, IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova

CONȚINUTUL SERIC DE sENG ÎN SARCINI UTERINE CU DEBUT CLINIC DE SARCINI DEREGLATE ÎN TERMEN PRECOCE

Introducere. Perturbarea secreției factorului solubil seric sEng este asociată cu dereglarea circulației utero-placentare în sarcini compromise cu preeclampsie și retardare de dezvoltare intrauterină.

Scopul: evaluarea nivelului seric al sEng la pacientele cu sarcini dereglate la termen precoce.

Material și metode. Nivelul seric de sEng a fost apreciat prin ELISA test (Human sEng, E-EL-H5309). Sângele venos a fost colectat de la 68 paciente, cu vârsta medie 29.3±12.7 ani, supus centrifugării prealabile și stocării la -28°C. Pacientele au fost repartizate în 3 grupuri de studii: avort spontan precoce (ASP) – 9 cazuri, sarcini stagnante în evoluție (SS) – 41 cazuri, și 18 cazuri de sarcini întrerupte la indicații sociale (AS) au servit în calitate de control. Toate grupurile de studii au fost subdivizate după vârsta gestațională în 6-9 săptămâni și 10-12 săptămâni. Procedeele statistice (Winstat 2012.1, R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany) au inclus determinarea conținutului mediu, corelațiilor statistice (Spearman (rs)) și diferențelor dintre subgrupe (Mann-Whitney U test).

Rezultate. Conținutul de sEng seric în grupul ASP: 6-9 săptămâni – 4,56±2,53 (ng/ml), 10-12 săptămâni – 1,55±0,87 (ng/ml). În grupul SS: 6-9 săptămâni – 4,64±3,14 (ng/ml); 10-12 săptămâni – 3,44±2,41 (ng/ml) vis a vis grupului de control: 6-9 săptămâni – 3,27±1,56 (ng/ml), 10-12 săptămâni – 3,4±2,77 (ng/ml). Diferențe statistice veridice nu au fost stabilite între grupele studiate, valorile p variind de la 0,1 la 0,89. S-a atestat doar o tendință de creștere la compararea: control 6-9 săptămâni vs ASP 6-9 săptămâni – (p=0,1); ASP 6-9 săptămâni vs ASP 10-12 săptămâni – (p=0,14) și ASP 10-12 săptămâni vs SS 10-12 săptămâni – (p=0,11). Corelații dintre nivelul seric al sEng cu vârsta și termenul de gestație nu au fost stabilite.

Concluzii: sEng reprezintă un factor antiangiogenic implicat în disfuncția circulației utero-placentare. Conținutul seric nu depinde de vârstă și de perioada timpurie a gestației. Conținutul seric maxim a fost atestat în grupul SS (6-9) săptămâni vs ASP (6-9) săptămâni.

Cuvinte-cheie: sEng, placenta, sarcina, avort.

Studiu realizat cu suportul proiectului de stat 20.80009.8007.17.

SERUM BLOOD CONTENT OF sENG IN UTERINE PREGNANIES WITH CLINICAL ONCOURSE OF EARLY DISORDERED PREGNANCIES

Introduction. Impaired secretion of the serum soluble factor sEng is associated with dysregulation of uteroplacental circulation in pregnancies compromised with preeclampsia and intrauterine growth retardation.

The aim of the work: evaluation of the serum level of sEng in patients with disordered early-term pregnancies.

Material and methods. The serum level of sEng was determined by ELISA test (Human sEng, E-EL-H5309). Venous blood was collected from 68 patients, with an average age of 29.3±12.7 years, subjected to prior centrifugation and stored at -28°C. The patients were divided into 3 study groups: early stage spontaneous abortion (ESSA) – 9 cases, stagnant pregnancies (SP) – 41 cases, and 18 cases of pregnancies solved on social indications (SA) served as control group. All study groups were subdivided by gestational age into 6–9 weeks and 10–12 weeks. Statistical pro-

cedures (Winstat 2012.1, R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany) included determination of mean, statistical correlations (Spearman (rs)) and differences between subgroups (Mann-Whitney U test).

Results. Serum sEng content in the SAP group: 6-9 weeks – 4.56 ± 2.53 (ng/ml), 10-12 weeks – 1.55 ± 0.87 (ng/ml). In the SP group: 6-9 weeks – 4.64 ± 3.14 (ng/ml); 10-12 weeks – 3.44 ± 2.41 (ng/ml) vs the control group: 6-9 weeks – 3.27 ± 1.56 (ng/ml), 10-12 weeks – 3.4 ± 2.77 (ng/ml). Statistically veridical differences were not established between the studied groups, the p values ranging from 0.1 to 0.89. Only an increasing tendency was attested when comparing: control group 6-9 weeks vs SAP 6-9 weeks ($p=0.1$); SAP 6-9 weeks vs SAP 10-12 weeks ($p=0.14$) and SAP 10-12 weeks vs SP 10-12 weeks ($p=0.11$). Correlations between serum sEng levels and age or gestational age have not been established.

Conclusions: sEng represents an antiangiogenic factor involved in utero-placental circulation dysfunction. Serum content does not depend on age and early term. The maximum serum content was attested in SP group (6-9 weeks) vs SAP (6-9 weeks).

Key words: sEng, placenta, pregnancy, abortion.

Study carried out with the support of the state project 20.80009.8007.17.

V. DAVID, V. PETROVICI, ECATERINA CARPENCO, VALERIANA PANTEA, V. FULGA

CONȚINUTUL SERIC DE sVEGFR1 ÎN SARCINI UTERINE COMPROMISE ÎN TERMEN PRECOCE

¹Laboratorul de morfologie,

²Laboratorul de biochimie,

³Catedra de histologie, citologie și embriologie, USMF „Nicolae Testemițanu”,

⁴Serviciul de anatomie patologică a IMSP, IMȘIC, Chișinău, Republica Moldova

CONȚINUTUL SERIC DE sVEGFR1 ÎN SARCINI UTERINE COMPROMISE ÎN TERMEN PRECOCE

Introducere. Excesul secreției factorului sVEGFR1 însoțită de nivelul seric scăzut al PLGF este asociată cu disfuncție endotelială în statutul gestațional decidual endometrial în sarcini complicate cu preeclampsie.

Scopul lucrării: evaluarea nivelului seric al sVEGFR1 la pacientele cu sarcini compromise în termen precoce.

Material și metode. Nivelul seric al sVEGFR1 a fost determinat prin ELISA test (human sVEGFR1, E-EL-H6117). Sângele venos a fost colectat de la 68 paciente, cu vârsta medie 29.3±12.7 ani, supus centrifugării prealabile și stocării la -28°C. Pacientele au fost repartizate în 3 grupuri de studii: avort spontan precoce (ASP) – 9 cazuri, sarcini stagnante în evoluție (SS) – 41 cazuri, iar în calitate de control au servit probele recoltate în cazul sarcinilor întrerupte la indicații sociale (AS) – 18 cazuri. Toate grupurile de studii au fost subdivizate după vârsta gestațională în 6-9 săptămâni și 10-12 săptămâni. Procedeele statistice (Winstat 2012.1, R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany) au inclus determinarea valorilor medii, corelațiilor statistice (Spearman (rs)) și diferențelor dintre subgrupe (Mann-Whitney U test).

Rezultate. Conținutul de sVEGFR1 în grupul AS: 6-9 săptămâni – 56.47±31.11 (pg/ml), 10-12 săptămâni – 78.83±72.88 (pg/ml). În grupul ASP: 6-9 săptămâni – 40.86±30.17 (pg/ml), 10-12 săptămâni – 25.70±5.78 (pg/ml). În grupul SS: 6-9 săptămâni – 54.1±23.8 (pg/ml), 10-12 – 32.2±19.6 (pg/ml). Diferențe statistic veridice s-au depistat la compararea: SS 10-12 săptămâni vs AS 10-12 săptămâni – p=0,02; SS 10-12 săptămâni vs SS 6-9 săptămâni – p=0,02 și ASP total vs AS total – p=0,02. În toate grupele studiate nu au fost atestate corelații statistic veridice dintre nivelul seric al sVEGFR1 și vârsta pacientelor. Asocierile dintre nivelul seric al sVEGFR1 și termenul de gestație au atins cote semnificative statistic în grupul AS (10-12) – rs=-0.72, p=0.01.

Concluzii. sVEGFR1 (sFlt1) reprezintă un factor anti-angiogenic cu rol important în stabilitatea evoluției sarcinii. Conținutul seric depinde de tipul rezolvării sarcinii și termenul de gestație. Conținutul seric a fost unul variabil, valori maxime înregistrându-se în lotul AS la 10-12 săptămâni, iar cele mai mici în ASP la 10-12 săptămâni.

Cuvinte-cheie: sVEGFR1, sFlt1, placenta, sarcina, avort.

Studiu realizat cu suportul proiectului de stat 20.80009.8007.17.

SERUM sVEGFR1 CONTENT IN EARLY TERM DISTURBED UTERINE PREGNANCIES

Introduction. Oversecretion of sVEGFR1 accompanied by low serum levels of PLGF is associated with endothelial dysfunction in endometrial decidual gestational site in pregnancies complicated by preeclampsia.

The aim of the work: evaluation of the serum levels of sVEGFR1 in patients with compromised pregnancies at an early term.

Material and methods. The serum level of sVEGFR1 was determined by ELISA test (human sVEGFR1, E-EL-H6117). Venous blood was collected from 68 patients, with an average age of 29.3±12.7 years, subjected to prior centrifugation and storage at -28°C. The patients were divided into 3 study groups: early stage spontaneous

abortion (ESSA) – 9 cases, stagnant pregnancies (SP) – 41 cases, and 18 samples of pregnancies interrupted on social indications (SA) served as controls. All study groups were subdivided by gestational age into 6–9 weeks and 10–12 weeks. Statistical procedures (Winstat 2012.1, R. Titch Software, Bad Krozingen, Germany) included determination of mean values, statistical correlations (Spearman (rs)) and differences between subgroups (Mann-Whitney U test).

Results. The content of sVEGFR1 in the SA group: 6-9 weeks – 56.47 ± 31.11 (pg/ml), 10-12 weeks – 78.83 ± 72.88 (pg/ml). In the ESSA group: 6-9 weeks – 40.86 ± 30.17 (pg/ml), 10-12 weeks – 25.70 ± 5.78 (pg/ml). In the SP group: 6-9 weeks – 54.1 ± 23.8 (pg/ml), 10-12 – 32.2 ± 19.6 (pg/ml). Statistically significant differences were detected when comparing: SP 10-12 weeks vs SA 10-12 weeks – $p=0.02$; SP 10-12 weeks vs SP 6-9 weeks – $p=0.02$ and total ESSA vs total SA – $p=0.02$. In all studied groups, no statistically significant correlations between the serum level of sVEGFR1 and the age of the patients were attested. The associations between the serum level of sVEGFR1 and gestational age reached statistically significant levels in the SA group (10-12) – $rs=-0.72$, $p=0.01$.

Conclusions. sVEGFR1 (sFlt1) represents an anti-angiogenic factor with an important role in the stability of pregnancy evolution. The serum content depends on the type of pregnancy resolution and the gestation period. The serum content was variable, with maximum values recorded in the SA group at 10-12 weeks, and the lowest in ESSA at 10-12 weeks.

Key words: sVEGFR1, sFlt1, placenta, pregnancy, abortion.

Study carried out with the support of the state project 20.80009.8007.17.