

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

P. Stratulat, Ala Curteanu, Ala Jitarciuc
PARTICULARITĂȚILE DEZVOLTĂRII
ANTROPOMETRICE A NOU-NĂSCUȚILOR MVG
ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ

Dorina Rotaru
INFECȚIA NOSOCOMIALĂ BACTERIANĂ
LA COPIII PREMATURI

Diana Madan, V. Petrov, I. Opalco, Maria Manceva, V. Pădure
SEMNIFICAȚIA MARKERILOR PREDICTIVI
ÎN DIAGNOSTICUL NAȘTERILOR PREMATURE

Zinaida Sârbu
INSUFICIENȚA OVARIANĂ PREMATURE:
CONTROVERSE ÎN TRATAMENT

Natalia Chiper
SETUL DE CATEGORII PENTRU APRECIEREA STĂRII DE
FUNCȚIONARE, DIZABILITATE ȘI SĂNĂTATE A COPIILOR
CU PATOLOGIE BRONHO-PULMONARĂ LA COPII –
INSTRUMENT PRACTIC DERIVAT DIN CLASIFICAREA
INTERNAȚIONALĂ A FUNCȚIONĂRII, DIZABILITĂȚII ȘI
SĂNĂTĂȚII LA COPIL ȘI ADOLESCENT (CIF-CA, OMS, 2007)

Ch.Grecu, I.Opalco, Ala Burlacu, V.Pădure
CONTRAVERSE ACTUALE ÎN TERAPIA TOCOLITICĂ

**Boiciuc K., Badicean D., Scurtu V.,
Pflingau Ecaterina, Ușurelu Natalia, Sacară Victoria**
TROMBOFILIA EREDITARĂ CA UNA DIN PRINCIPALELE
CAUZE ALE PROBLEMELOR
REPRODUCTIVE LA FEMEILE DIN REPUBLICA MOLDOVA

Valentin Friptu, Angela Marian-Pavlenco, Diana Pareniuc
HIPERTENSIUNEA INDUSA DE SARCINĂ
ȘI CONDUITA NAȘTERII

ORIGINAL PAPAERS

P. Stratulat, Ala Curteanu, Ala Jitarciuc
ANTHROPOMETRIC DEVELOPMENT PECULIARITIES
OF SMALL GESTATIONAL AGE (SGA) NEWBORN
IN THE FIRST YEAR OF LIFE

Dorina Rotaru
NOSOCOMIAL INFECTION
IN THE PRETERM BABY

Diana Madan, V. Petrov, I. Opalco, Maria Manceva, V. Pădure
THE SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE MARKERS
IN THE DIAGNOSIS OF PREMATURE BIRTHS.

Zinaida Sârbu
PREMATURE OVARIAN FAILURE:
CONTROVERSY'S TO TREATMENT.

Natalia Chiper
CATEGORIES SET FOR ASSESSMENT OF FUNCTIONAL
STATUS, DISABILITY AND HEALTH OF CHILDREN
WITH LUNG PATHOLOGY - PRACTICAL TOOLS
DERIVED FROM INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF
FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH IN CHILDREN
AND ADOLESCENTS.

Ch.Grecu, I.Opalco, Ala Burlacu, V.Pădure
CURRENT CONTROVERSIES IN TOCOLYTIC THERAPY

**Boiciuc K., Badicean D., Scurtu V.,
Pflingau Ecaterina, Ușurelu Natalia, Sacară Victoria**
HEREDITARY THROMBOPHILIA AS ONE OF THE MAIN
CAUSES OF REPRODUCTIVE PROBLEMS
IN WOMEN FROM MOLDOVA

Valentin Friptu, Angela Marian-Pavlenco, Diana Pareniuc
HYPERTENSION IN PREGNANCY AND
DELIVERING MANAGEMENT

CAZ CLINIC

V. Cojocaru, L. Ețco, V. Stasiuc, S. Bejinaru, T. Iaroșevici, L. Moșneaga, P. Radulov, T. Curajos, N. Gaidăi, Iu. Marcenco, V. Osman, P. Levenco
SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ LA O LĂUZĂ CU MULTIPLE COMPLICAȚII PULMONARE ȘI EXTRAPULMONARE (CAZ CLINIC)

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

A. Cotelnic, St. Cernei, T. Florica, D. Sertenean, V. Cotelnic
ANALGEZIA PARAVERTEBRALĂ A TRAVALIULUI

PROTOCOALE

Olga Cernetchi, V. Petrov, Ludmila Stavinskaia, I. Opalco, Ala Burlacu, Diana Madan
NAȘTEREA VAGINALĂ DUPĂ OPERAȚIE CEZARIANĂ

IN MEMORIAM

PETRU STRATULAT

CLINICAL LETURES

V. Cojocaru, L. Ețco, V. Stasiuc, S. Bejinaru, T. Iaroșevici, L. Moșneaga, P. Radulov, T. Curajos, N. Gaidăi, Iu. Marcenco, V. Osman, P. Levenco
ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH MULTIPLE PULMONARY AND EXTRAPULMONARY COMPLICATIONS IN THE POSTPARTUM PERIOD (A CASE REPORT)

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

A. Cotelnic, St. Cernei, T. Florica, D. Sertenean, V. Cotelnic
PARAVERTEBRAL ANALGESIA IN LABOR

PROTOCOLS

Olga Cernetchi, V. Petrov, Ludmila Stavinskaia, I. Opalco, Ala Burlacu, Diana Madan
VAGINAL BIRTH AFTER CESAREAN DELIVERY

IN MEMORIAM

PETRU STRATULAT



În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice”, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.12, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare **"Buletinul de Perinatologie"** s-a conferit **Categoria B**

EDITORIAL BOARD

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

Adresa redacției:

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

MEMBERS PROFESSOR

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

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

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



P. Stratulat, Ala Curteanu, Ala Jitarciuc
**PARTICULARITĂȚILE DEZVOLTĂRII ANTROPOMETRICE A NOU-NĂSCUȚILOR MVG
 ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)

SUMMARY

ANTHROPOMETRIC DEVELOPMENT PECULIARITIES OF SMALL GESTATIONAL AGE (SGA) NEWBORN
 IN THE FIRST YEAR OF LIFE

Keywords: small gestational age (SGA), intrauterine growth retardation (RCIU)

Purpose: Assessment of anthropometric development peculiarities of SGA newborns in relation to gestational age and type in the first year of life.

Materials and Methods: A prospective cohort study on a group of 228 newborns from the Mother and Child Institute. Group (L_1) was made up of 110 SGA newborns with birth weight <10 percentile for gestation and control group (L_0) of newborns with eutrophic nutrition. Newborn clinical observation sheet (Form 097/e) was analyzed, of which fetal hypotrophy type were analyzed and mass anthropometry indicators (g), Head Parameter (cm) and height (cm) at 3, 6, 9, 12 months of life evaluated. For postnatal period there were used **WHO standard growth curves** for premature and term newborns. The severity degree and proportionality of postnatal retardation were assessed using the **percentile method**. The accuracy of rates and average values is determined by the test of significance (*t student*) and the threshold of significance (*p*) according to the *t student* table.

Results: The study allowed identifying that the growth potential is lower in SGA newborns versus the control group during the first year of life both for mass, height and for the head perimeter.

Conclusions: The poorest prognosis of anthropometric development in the first year of life is for premature baby girls of hypoplastic type: for added weight, $p < 0.001$; height and CP $p < 0.01$.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКИМ ВЕСОМ
 ПРИ РОЖДЕНИИ В ПЕРВЫЙ ГОД

Ключевые слова: низкий вес при рождении (НВР), задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР)

Цель: Оценка антропометрических особенностей развития новорожденных с НВР первого года жизни по отношению к гестационному возрасту и типу.

Материалы и методы: проспективное когортное исследование группы из 228 новорожденных из Института Матери и Ребенка. Группа (L_1) состояла из 110 новорожденных с массой тела при рождении <10 перцентилей для беременности и контрольная группа (L_0) состояла из новорожденных с эвтрофным питанием. Были проанализирована Форма клинического наблюдения за новорожденным (Форма 097/е), из которой были проанализированы и оценены тип гипотрофии плода и были оценены антропометрические показатели массы (г), Окружность Головы (см), Рост (см) на 3, 6, 9 12 месяцы жизни. Для послеродового периода были использованы **стандартные кривые роста ВОЗ** для недоношенных детей и детей, родившихся в срок. Степень тяжести и пропорциональность послеродовой отсталости оценивали с помощью метода перцентилей. Точность соотношений и средних значений определялись с помощью теста значимости (*t student*) и значение порога (*p*) в таблице *t student*.

Результаты: Исследования позволило выявить, что потенциал роста у детей с НВР ниже по сравнению с детьми из контрольной группы в течение первого года жизни, как для массы, роста, так и для окружности головы.

Выводы: Наихудший прогноз антропометрического развития в течение первого года жизни сделан для недоношенных девочек гипопластического типа: для дополнительного веса, $p < 0,001$; роста и Окружности Головы $p < 0,01$.

Actualitate: Datele Organizației Mondiale a Sănătății estimează că în lume se nasc în fiecare an 25 milioane de copii cu greutate mică pentru vârsta gestațională, ceea ce constituie 17% din toate nașterile cu nou-născuți supraviețuitori, 95% din aceștia în țările în curs de dezvoltare. Conform aceleiași surse, greutatea mică pentru vârsta de gestație este cauza decesului a 5,6 milioane de copii sub vârsta de 5 ani, pe glob, în fiecare an. În Republica Moldova, s-a determinat o incidență de 3,19 % în 1993; 5,1 -5,5 % în anii 2001-2002, iar în 2012- 8,18%.

Perimetrul cranian (PC) la naștere nu este în corelație cu performanțele de dezvoltare, pe când la vârsta de 1 an această corelație se atestă (Hack et colab. 2004). Mulți autori au demonstrat rolul predictiv al PC către vârsta de 8 luni și o corelație directă între PC la 8 luni cu IQ de la vârsta de 3 ani. La vârsta de 2 ani 20% din copiii hipotrofici prezintă un deficit statural egal cu două devieri standarde [9]. Talia la naștere care reflectă tipul retardului, este un bun factor al prognosticului de recuperare și acest parametru fiind inclus în protocolul tratamentului cu factorul hormonal de creștere. Prognosticul statural al RCIU apărut în primele trimestre de sarcină e mai puțin favorabil decât al celui tardiv.

Pryor [10] remarcă că RCIU comportă riscuri considerabile de sechele neurologice minore și majore la copil indiferent de termenul de gestație la care s-a

născut. Riscul sechelelor majore și handicapului intelectual este direct proporțional cu deficitul greutății la naștere. Copiii născuți cu masă mică la naștere comparativ cu populația generală au statistic un risc mult mai crescut de deficiențe ale atenției și învățare (Leitner și al, 2000; O’Keeffe și al, 2003).

Scopul: Aprecierea particularităților de dezvoltare antropometrică a nou-născuților MVG în raport cu termenul de gestație și tipul în primul an de viață.

Materiale și metode: S-a realizat un studiu prospectiv de cohortă pe un lot de 228 nou-născuți MVG din IMSP IMȘIC. Au fost analizate Foaia de observație clinică a nou-născutului (*Formular 097/e*), din care s-au analizat tipul hipotrofiei fetale și evaluați indicatorii antropometriei: masa (g), PC (cm) și talia (cm) la 3, 6, 9, 12 luni de viață. Pentru copiii MVG născuți prematur evaluările au fost efectuate la 3, 6, 9, 12 luni vârstă corectată. Pentru perioada postnatală au fost utilizate **curbele standarde de creștere ale OMS** pentru copiii născuți prematuri și pentru cei la termen. Gradul de severitate și proporționalitate al retardului postnatal a fost apreciat utilizându-se **metoda percentilică**. Formula pentru determinarea volumului eșantionului necesar al grupului expus în studiu este următoare:

$$n = \frac{1.2 \cdot (Z\alpha + Z\beta)^2 \cdot p \cdot (1-p)}{1-f \cdot (P_0 - P_1)^2}$$

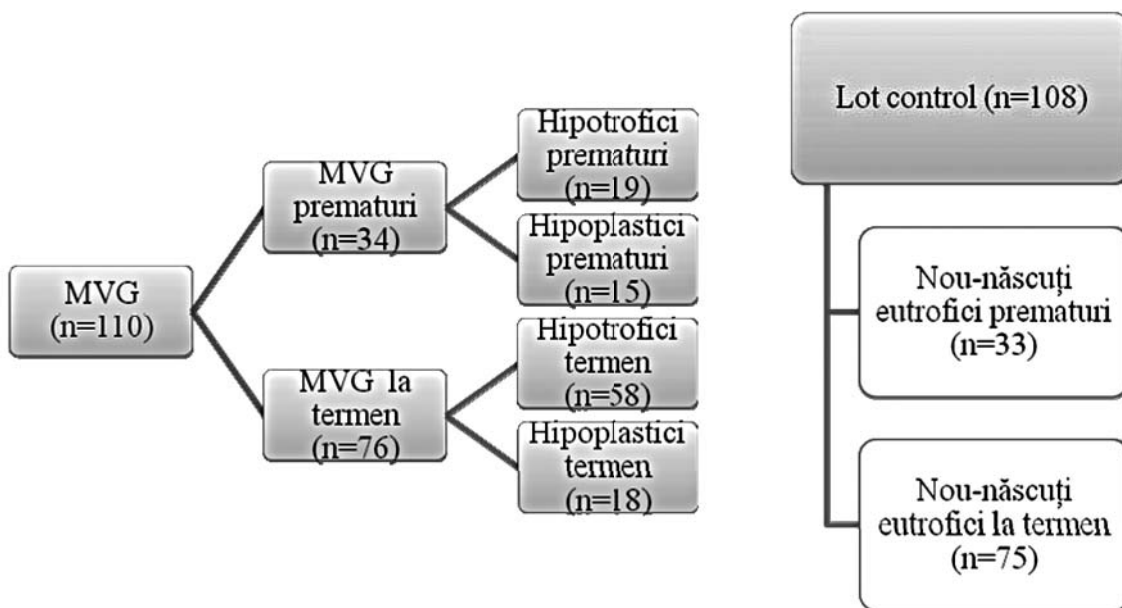


Fig.1. Repartizarea copiilor în studiul prospectiv de cohortă

Pentru evaluarea rezultatelor obținute în baza datelor primare au fost calculate ratele, valorile medii, indicatorii de proporție. Veridicitatea ratelor și valorilor medii este determinată după testul de semnificație (t student) și pragul de semnificație (p) conform tabelului t student. Pentru determinarea riscului apariției fenomenelor analizate în baza tabelu-

lui de contingență 2 x 2, fost s-au calculat RR (riscul relativ), RP (raportul probabilității), x² (chi-patrat), Î (intervalul de încredere) și RA % (riscul atribuabil procentual).

Rezultate și discuții: Analiza dinamicii creșterii în greutate a copiilor MVG pe parcursul primului an de viață a relevant că 21,8% p<0.05 au manifes-

tat hipotrofie: hipotrofie moderată în 10% $p < 0.05$ și hipotrofie severă în 11,8% $p < 0.001$, ceea ce nu s-a întâlnit practic în grupul control la vârsta de 1 an. Conform datelor tabelului 1, se poate de afirmat că copiii MVG pe parcursul primului an de viață practic nu

manifestă tendință de paratrofie, în schimb lotul control începând cu vârsta de 3 luni, manifestă paratrofie moderată 10,2%, $p < 0.001$ și 6,5% $p < 0.01$ -paratrofie severă. La vârsta de 1 an cota acestora din urmă se majorează și constituie 10,1%, $p < 0,001$.

Tabelul 1.

Dinamica greutății corpului copiilor MVG în raport cu coridoarele percentilice în primul an de viață

Caracteristica	LOTUL MVG n=110				LOTUL CONTROL n=108			
	$P_1 \pm ES_1$				$P_0 \pm ES_0$			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	*** 30.0±4.0	** 20.0±3.8	** 8.1±1.5	*** 11.8±3.0	3,7±1.8	5,5±2.2	1.9±1.3	0
4-10	*** 27.2±3.0	16.4±3.5	10.9±2.1	* 10.0±2.8	3,7±1.8	7.4±2.6	10.2±2.9	4.6±1.3
11-24	12.7±2.6	14.5±3.3	14.5±2.8	** 11.8±3.0	12.0±3.2	14.8±3.4	9.3±2.7	0.9±1.3
25-75	28.1±4.1	46.4±4.7	54.5±4.6	54.5±4.7	### 49.1±4.8	51.8±4.8	54.6±4.7	67.5±4.7
76-90	1.8±0.9	2.7±1.5	11.8±2.7	7.3±2.4	### 14.8±3.3	# 10.0±2.9	5,6±2.2	10.1±3.8
91-97	0	0	0	4.5±1.9	### 10.2±2.9	## 7.4±2.3	### 10.2±2.9	6.4±3.1
>97	0	0	0	0.9±0.9	## 6.5±2.3	# 3,7±1.8	## 8,3±2.6	### 10.1±2.6

Lot MVG * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ Lot control # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$

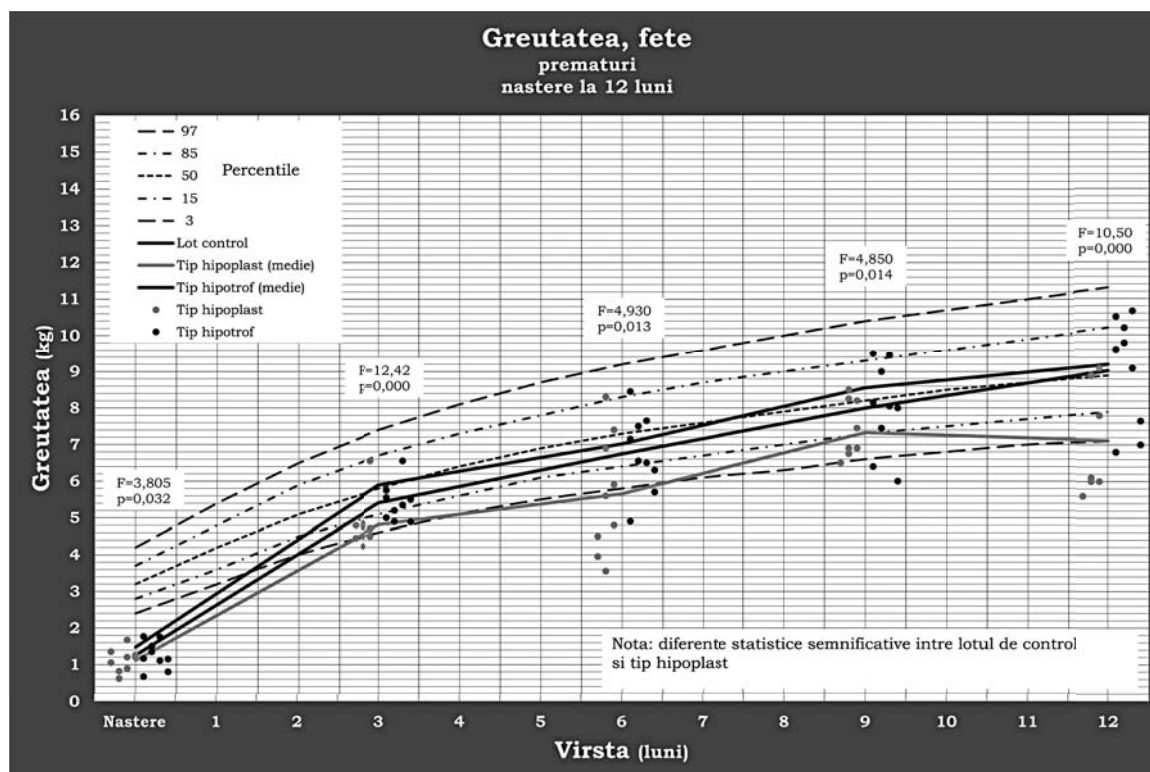


Fig. 2. Dinamica adaosului ponderal al fetițelor MVG premature pe parcursul primului an de viață.

Analiza dinamicii adaosului ponderal al fetițelor premature MVG indică semnificație statistică între lotul control și fetițele cu tipul simetric. De aici se poate concluziona că fetițele care sunt compromise la adaosul ponderal încă din perioada intrauterină prezintă prognosticul unei dezvoltări fizice mult mai deficitară și în perioada primului an de viață $p < 0.001$.

Studiul particularităților de dezvoltare al taliei copiilor MVG pe parcursul primului an de viață a evidențiat că practic o jumătate din copiii MVG 45,4%, $p < 0.05$ s-au plasat la limita percentilei 25-75 la vâr-

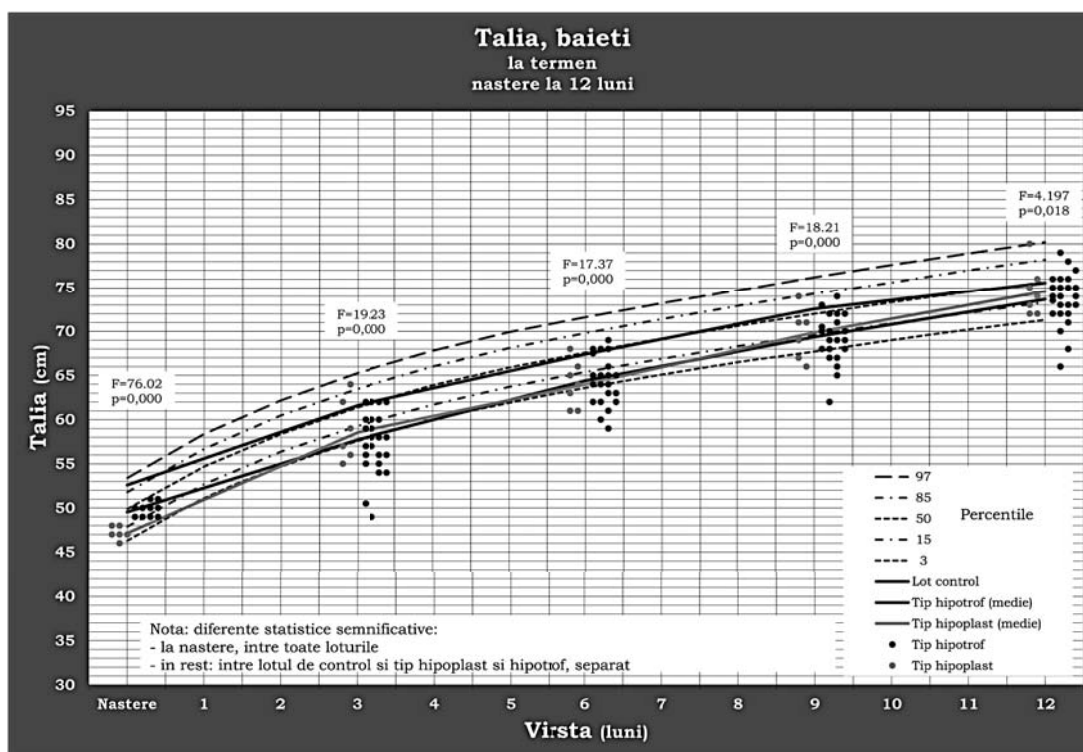
sta de 1 an, ceea ce constituie limitele unei dezvoltări ideale la această vârstă, cu toate că 9,0%, $p < 0.05$ au prezentat o dezvoltare inferioară celei medii, însă care se plasează în limitele normalității. Dacă copiii MVG la vârsta de 1 an nu recâștigă talia, atunci lotul control prezintă hiperstatură moderată - 14,8%, $p < 0.001$ și hiperstatură excesivă în 13,9% cazuri, $p < 0.01$. De remarcat că 12,7%, $p < 0.001$ din copiii MVG au prezentat un retard statural sever ceea ce nu s-a întâlnit în rândul copiilor lotului de control.

Tabelul 2.

Dinamica creșterii taliei copiilor MVG în raport cu coridoarele percentile în primul an de viață

Caracteristica	LOTUL MVG n=110				LOTUL CONTROL n=108			
	P ₁ ± ES ₁				P ₀ ± ES ₀			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	*** 40.9±4.	*** 28.1±4.2	*** 17.2±2.8	*** 12.7±2.7	1.9±1.3	6.4±2.3	1.9±1.3	0,9±0.9
4-10	* 20.9±2.4	* 17.2±3.6	14.5±2.4	22.7±3.6	9.3±2.7	9.2±2.7	1.9±1.3	19.4±3.8
11-24	15.4±2.9	* 16.3±3.4	19.0±3.1	* 9.0±3.3	21.3±3.9	8,3±2.6	11,1±3.0	3,7±1.8
25-75	20.0±3.5	33.6±4.5	35.4±4.3	* 45.4±4.7	### 43.5±4.7	39.8±4.6	32.4±4.5	20,4±3.8
76-90	0.9±1.2	1.8±1.5	9.0±2.1	4.5±1.5	### 15,7±3.5	## 12,0±3.1	### 37,0±4.6	### 26,9±4.2
91-97	1.8±1.2	0.9±0.9	4.5±1.5	0.9±0.9	0	### 14.8±3.5	4.6±2.02	### 14.8±3.4
>97	0	1.8±1.2	0	4.5±2.4	## 8,3±2.6	## 9,2±2.5	### 11,1±3.0	## 13,9±3.3

Lot MVG * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ Lot control # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$



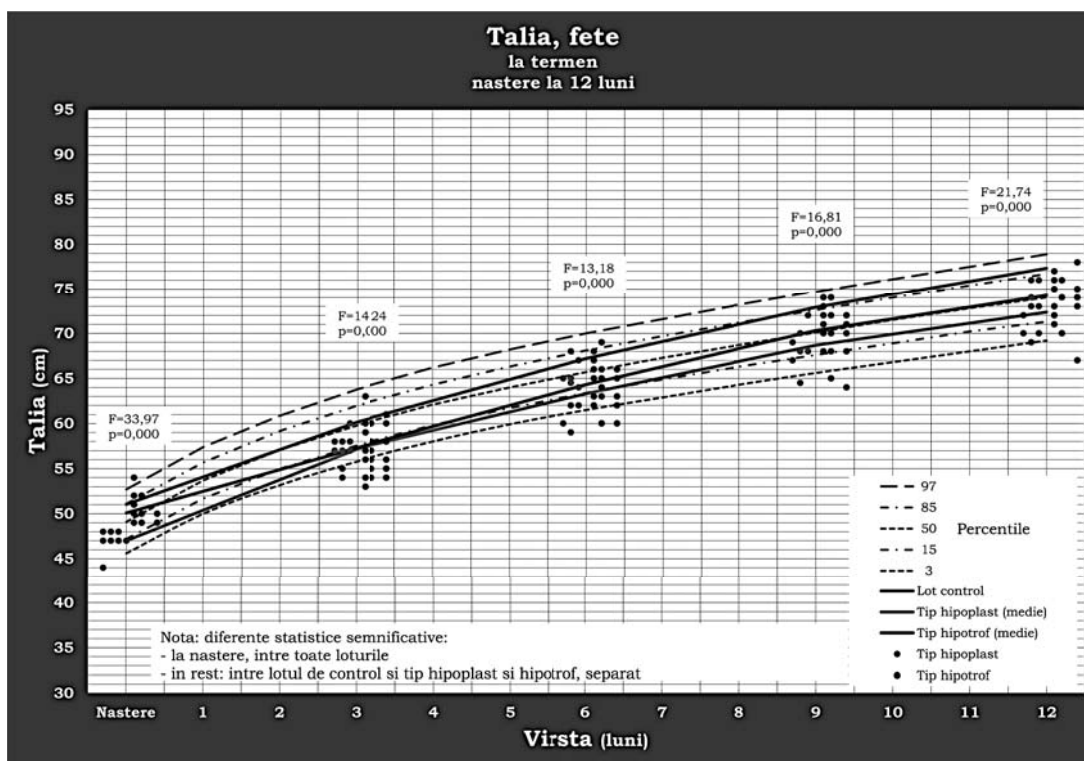


Fig. 3. Dinamica creșterii taliei fetițelor și băiețelor MVG la termen pe parcursul primului an de viață

Având în vedere că s-a determinat această diferență semnificativă de creștere a taliei, studiul a permis de a mai identifica că atât fetițele cât și băieții MVG născuți la termen prezintă diferențe semnificative între lotul control și tipul hipoplastic și hipotro-

fic separat la vârstele-cheie de evaluare precum și la 12 luni de viață. Cu alte cuvinte, atât fetițele cât și băieții MVG hipotrofici și hipoplaști la termen prezintă diferențe semnificative de evoluție a hipostaturii, $p < 0,05$ față de lotul control.

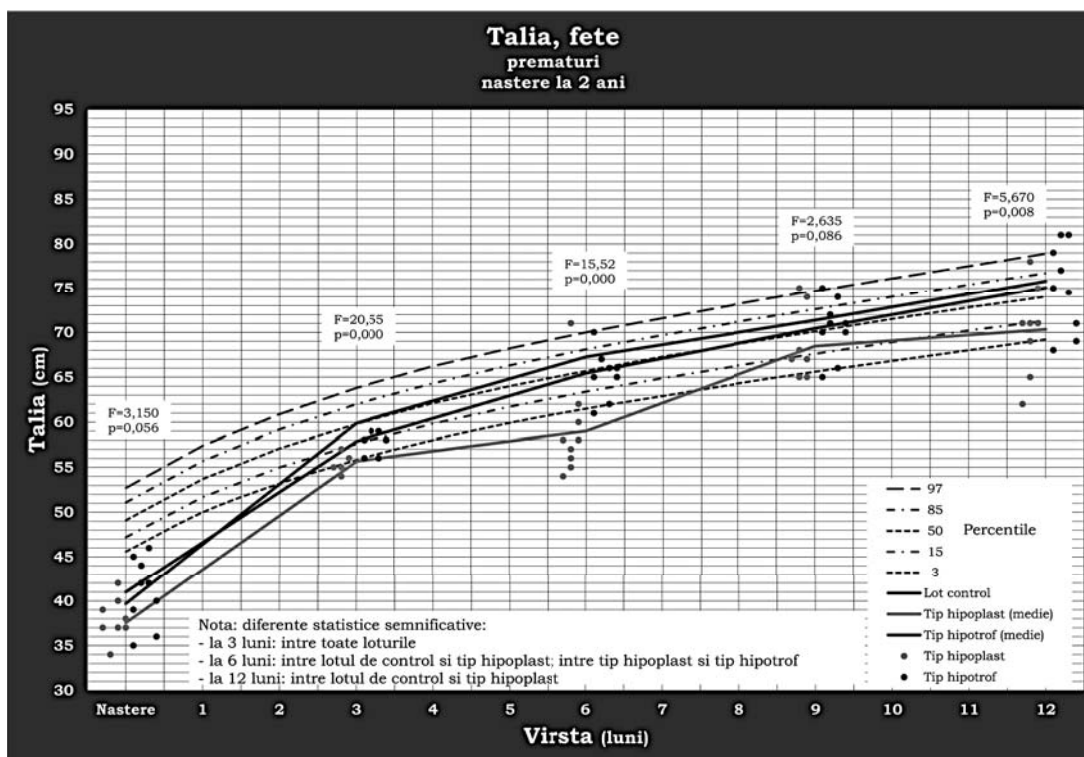


Fig. 4. Dinamica creșterii taliei fetițelor MVG premature pe parcursul primului an de viață

Până la vârsta de 6 luni se remarcă, conform figurii 3 diferențe semnificative de creștere a taliei între lotul control și cel hipoplast ($p < 0.001$), precum și între tipul hipoplast și cel hipotrof, ($p < 0.01$). După 6 luni de viață, talia fetițelor premature hipoplastice manifestă o tendință mai bună de recuperare, pierzând semnificația statistică la vârsta de 9 luni, dar totuși către vârsta de 1 an potențialul de creștere al acestora nu atinge valorile normalității, ($p < 0.01$). Fetițele

hipotrofice premature ating valorile medii ale taliei apropiate de copiii lotului de control.

Tabelul de mai jos reflectă dinamica creșterii perimetrului cranian pe parcursul primului an de viață în raport cu coridoarele percentilice de unde se vede că copiii MVG prezintă microcefalie cu PC mai mic de percentila 3 în 15,5% cazuri, $p < 0.01$, comparativ cu lotul de control, unde această diferență semnificativă nu a fost depistată.

Tabelul 3.

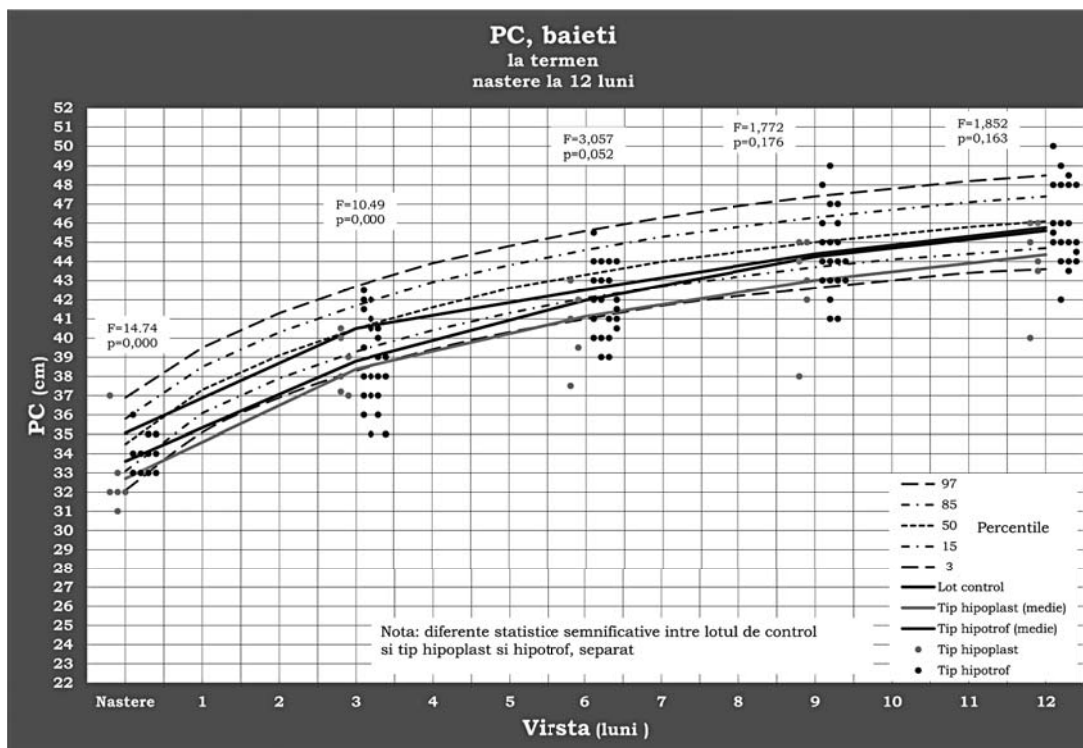
Dinamica creșterii PC al copiilor MVG în raport cu coridoarele percentilice în primul an de viață

Caracteristica	LOTUL MVG n=110 P ₀ ±ES ₀				LOTUL CONTROL n=108 P ₀ ±ES ₀			
	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni	3 luni	6 luni	9 luni	12 luni
<3	** 23.6±3.9	** 22.7±3.9	14.5±2.8	** 15.5±3.4	7.4±1.9	8,3±2.6	10.2±2.9	3,7±1.8
4-10	* 34.5±3.6	10.0±2.8	11.8±2.8	14.5±3.3	15.7±3.5	23.1±4.1	6.5±2.3	12,9±3.2
11-24	*** 20.0±3.1	* 16.7±3.5	21.8±3.5	16.4±3.5	5,5±2.2	8.3±2.5	20.4±3.8	10.2±2.9
25-75	20.9±3.3	43.6±4.7	45.4±4.3	32.7±4.4	### 50.0±4.8	46.2±4.7	# 44.4±4.7	41.7±4.7
76-90	0.9±0.9	2.7±1.5	6.3±1.7	14.5±3.3	### 13.8±3.2	# 10.1±2.9	6.4±2.3	19.4±3.8
91-97	0	3.6±1.7	0	6,4±2.3	1.8±1.3	1.8±1.3	# 6,4±2.0	6.5±2.3
>97	0	0	0	0	# 5,5±2.2	1.8±1.3	# 5,6±2.2	# 5,6±2.2

Lot MVG * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ Lot control # $p < 0.05$, ## $p < 0.01$, ### $p < 0.001$

Figura nr. 5 reflectă faptul că ritmul de creștere al PC la băieții hipotrofici și hipoplastici la termen recuperează ritmul de creștere comparativ cu lotul de

control către vârsta de 6 luni. Aceeași specificitate de creștere a perimetrului cranian s-a determinat și la fetițele hipotrofice și hipoplastice la termen, cu alte



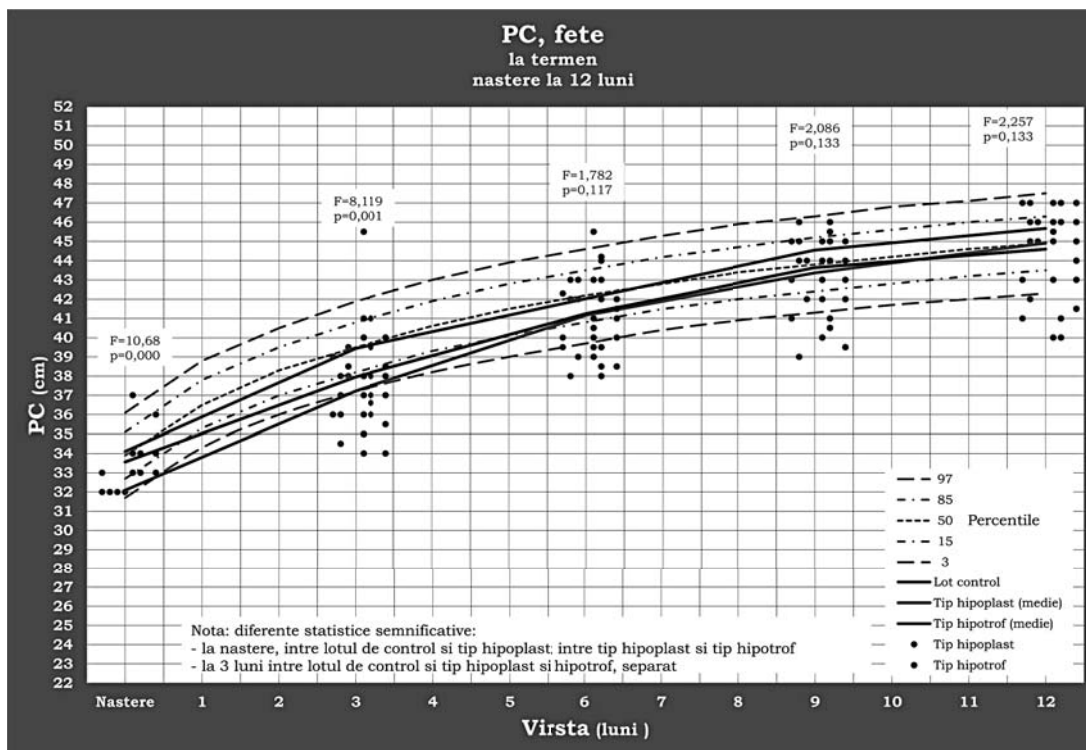


Fig.5. Dinamica creșterii PC la fetițele și băieții MVG la termen pe parcursul primului an de viață

cuvinte după 6 luni nu sunt diferențe de creștere a PC în raport cu sexul.

După datele din figura a 6, PC al fetițelor la vârsta de 3, 6, 9 și 12 luni prezintă diferență semnificativă de creștere $p < 0.05$ între lotul control și cel hipoplastic,

iar la vârsta de 1 an, inclusiv între cel hipotrofic și cel hipoplastic, $p < 0.01$, ori potențialul de recuperare al creșterii PC al fetițelor premature tip hipotrofic nu prezintă mari diferențe de creștere a PC la 12 luni de viață.

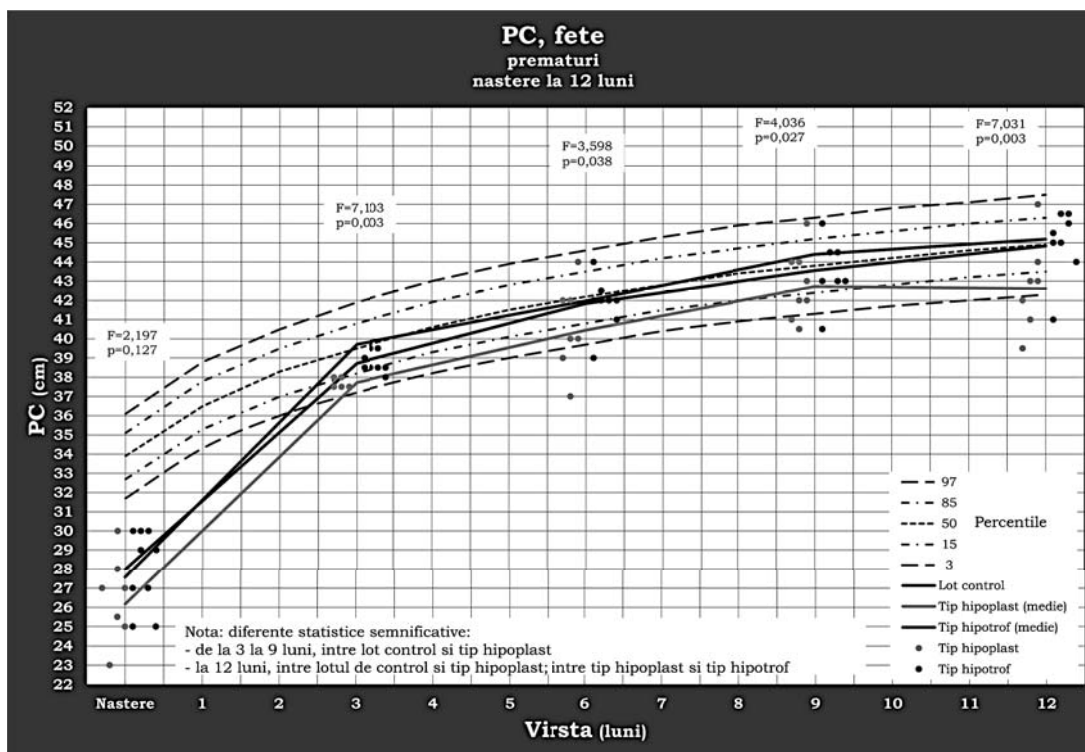


Fig.6. Dinamica creșterii PC la fetițele MVG premature pe parcursul primului an de viață.

Concluzii:

1. Analiza dinamicii creșterii în greutate a copiilor MVG pe parcursul primului an de viață a evidențiat faptul că hipotrofia moderată s-a întâlnit în 10% cazuri, $p < 0.05$ și hipotrofia severă în 11,8% $p < 0.001$ ceea ce nu s-a atestat practic în grupul control la vârsta de 1 an.

2. Fetițele hipoplastice premature prezintă prognosticul unui adaos ponderal mult mai deficitar în perioada primului an de viață $p < 0.001$, comparative cu lotul control și cel hipotrofic prematuri.

3. 12,7%, $p < 0.001$ din copiii MVG au prezentat un retard statural sever, ceea ce nu s-a întâlnit în rândul copiilor lotului de control, și invers statura excesivă (13,9% cazuri, $p < 0.01$) s-a atestat doar în lotul control la vârsta de 1 an.

4. Tipul hipoplastic și în special fetițele premature induc în sine un prognostic al creșterii taliei mult mai nefavorabil ($p < 0.01$) comparativ cu băieții de același tip, precum și cu tipul hipotrofic în ansamblu.

5. Copiii MVG prezintă microcefalie cu PC mai mic de percentila 3 în 15,5% cazuri, $p < 0.01$ pe contul fetițelor hipoplastice la vârstele cheie de evaluare la 3, 6, 9 și 12 luni între lotul control și cel hipoplastic, precum și între cel hipotrofic și cel hipoplastic, $p < 0.01$.

Bibliografie

1. JITARCIUC ALA; STRATULAT PETRU. Factorii de risc materno-placentari în morbiditatea neonatală la copiii cu retard de dezvoltare intrauterină. *Buletin de perinatologie*. 2008. Nr. 2. p. 105-110

2. Paladi Gh., Iliadi Corina. Retardul de dezvoltare intrauterină al fătului și influența lui asupra indicilor perinatali. *Buletin de perinatologie*, nr. 1, 2005 pag. 61-66.

3. Stratulat P. Ghid de neonatologie, Chișinău 1998.

4. Stratulat P.; Curteanu A.; Carauș T.; Gardosi J. The experience of use of the growth charts for detection of fetal growth problems *Revista Asociației de Neonatologie din România "Neonatologie"*, România. 2012. Editura "Viața Medicală Românească". nr. 58.

5. STRATULAT P. JITARCIUC A. CURTEANU A. CARAUȘ T. Incidența retardului de dezvoltare intrauterină în centrul perinatal de nivelul III – IMSP ICȘOSMșiC. *Buletin de perinatologie* Nr. 3, Materialele Conferinței III de Medicină Perinatal. 2006, pag. 128 – 132

6. Stratulat P.; Curteanu A.; Carauș T. The impact of IUGR on early neonatal deaths within the implementation of Confidential Enquiry of perinatal deaths First international conference on fetal growth, Birmingham, UK. P 113. 2012.

7. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. *Am.J.Obstet.Gynecol.* 2000;182:198-206.

8. Claris O, Picaud JC, Peretti N, Lapillonne A. Retard de croissance intra-utérins. Aspects périnataux. In: *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Paris: 2004:55-60.

9. Job JC. Conséquences des retards de croissance à début intra-utérin. *Rev Fr Endocrinol Clin* 1995; 36: 199-209.

10. Pryor J. The identification and long-term effects of fetal growth restriction. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1116-1122.

Dorina Rotaru
INFECȚIA NOSOCOMIALĂ BACTERIANĂ LA COPIII PREMATURE
IMSP Institutul Mamei și Copilului (director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)

SUMMARY

NOSOCOMIAL INFECTION IN THE PRETERM BABY

Key words: premature baby, nosocomial infection (NI), NICU.

Background: nosocomial infection is common for preterm baby in NICU.

Aim of the study: the study of the incidence, the clinical course and etiologic agents of NI in preterm infants within NICU.

Results. The morbidity structure in preterm infants shows that the third place is held by NI which has been established mainly in the first group in 50.6% of cases (38 children) ($p < 0.001$). The mean duration of hospitalization for children with NI is 13.7 days long, compared to children who did not realize NI.

The bacteriological structure of NI shows that the first place is held by those infections caused by CONS - 28 cases (38%), the second place Kl. Pneumoniae - 13 cases (18%), the third place Ps. Aerogenosa - 9 cases (12%).

St. Epidermidis, Kl. Pneumoniae, Ps. Aerogenosa shows a sensitivity of 80% only for carbapenems, with a resistance value of 100% to 60% for the semi-synthetic penicillin, fluoroquinolones, aminoglycosides, and third generation cephalosporins.

Conclusions. NI incidence among LBW and ELBW children is 32.5%, with a predominance in the ELBW group of children, where this indicator reaches 50,6%. The predominant etiologic agents for NI are CONS bacteria.

РЕЗЮМЕ

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: недоношенные дети, нозокомиальная инфекция (НИ), реанимация новорожденных.

Цель изучения: Изучение заболеваемости, клинического течения и возбудителей НИ у недоношенных детей в отделениях реанимация новорожденных.

Результаты: На третьем месте в структуре заболеваемости у недоношенных детей находится НИ, преобладая в группе детей с весом <1000г (38 детей/50,6% случаев) ($p < 0.001$). Средняя продолжительность госпитализации детей с НИ на 13,7 дней дольше, по сравнению с детьми, которые не реализовали НИ.

Бактериологическая структура НИ выявила следующих возбудителей: на первом месте в 28 случаев (38%) коагулазонегативные стафилококки (CONS), на втором месте инфекции вызванные Kl. Pneumoniae - 13 детей (18%), на третьем месте инфекции вызванные Ps. aeruginosa - 9 случаев (12%).

Инфекции вызванные St. Epidermidis, Kl. Pneumoniae, Ps. aeruginosa чувствительны только в 80% случаев к антибиотикам группы карбапенемов, когда к антибиотикам из группы фторхинолонов, аминогликозидов и цефалоспоринов третьего поколения эти возбудители имеют устойчивость от 100% до 60%.

Выводы: Заболеваемость НИ среди недоношенных детей составляет 32,5%, с преобладанием в группе детей с весом <1000г, где этот показатель достигает 50,6%. Преобладающим возбудителем НИ являются коагулазонегативные стафилококки (CONS).

Introducere

Ratele înregistrate ale infecției asociate cu asistența medicală (IAAM) în îngrijirea neonatală oscilează de la 6 până la 8,9 la 1000 pacienți-zile [1, 2, 3]. În particular, nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere (GFMN), cu o vârstă gestațională redusă sunt supuși unui nivel înalt de risc, deoarece necesită îngrijire mai îndelungată în secțiile de neonatologie, fiind expuși la intervenții și dispozitive mai invazive (cateterizarea vaselor centrale și periferice, intubarea

endotraheală, alimentarea parenterală etc) și având un sistem imunitar imatur, precum și niveluri reduse de anticorpi obținuți pe cale transplacentară.

Tipurile de infecții asociate cu asistența medicală

Reieșind din ultimele relatări științifice, infecțiile pe cale sangvină reprezintă peste trei pătrimi din toate infecțiile nosocomiale înregistrate în rândul nou-născuților[4-6, 7-11]. Perlman și colab.[12] au analizat un eșantion de 2935 nou-născuți internați în două

secții de terapie intensivă neonatală (TIN), în scopul identificării factorilor de risc pentru infecțiile pe cale sangvină asociate cu asistența medicală. Dintre acestea, 205 (cu greutatea la naștere de 1420 g)

s-au ales cu infecții pe cale sangvină (7%) în intervalul dintre 21,4 și 35,7 zile de viață. Factorii de risc identificați au inclus greutatea la naștere, cu 9% risc suplimentar la fiecare scădere cu 100 g, prezența unui cateter venos central (9.3% creștere a riscului comparativ cu copiii fără cateter) și alimentația parenterală totală [10, 13]. Aceste observații contrazic o relație a unui grup de autori din Brazilia, care au urmărit șase secții de terapie intensivă neonatală; timp de 10 ani [7]. În rândurile celor 6243 nou-născuți, infecțiile pe cale sangvină au fost cele mai frecvente, între cele 3603 cazuri de infecții asociate cu asistența medicală. Totuși, cu excepția infecțiilor primare pe cale sangvină, greutatea la naștere a constituit un parametru inexact pentru prognozarea infecțiilor asociate cu asistența medicală. Un studiu desfășurat anterior de același grup de cercetători a identificat alți factori de risc pentru infecțiile asociate cu asistența medicală într-o singură secție de terapie intensivă neonatală (1051 nou-născuți): utilizarea și durata ventilării mecanice, fracția potrivită de oxigen inspirat, durata administrării cateterului venos central și durata prelungită a spitalizării [14].

Unii autori au sugerat utilizarea cateterelor venoase centrale introduse periferic, în scopul reducerii riscului infecțiilor pe cale sangvină legate de cateterul venos central. În cazul utilizării în cadrul unui contingent foarte specific, supus riscului înalt (boala cardiacă congenitală), Tan și colab.[15] au relatat o incidență de 3,6 episoade la 1000 cateter-zile, cu debutul în medie la un termen de 37 zile. Este important de menționat că aceste catetere centrale introduse periferic sunt, de obicei, introduse pentru o perioadă mai scurtă (adică, 22,3 zile în studiul efectuat de Tan și colab.) [16] și, prin urmare, sunt mai puțin infectate comparativ cu alte catetere. Utilizând genotipizarea, Graham și colab.[17] au demonstrat că sursa infecțiilor ulterioare pe cale sangvină cu bacili Gram-negativi la nou-născuții cu greutatea foarte mică la naștere, este colonizarea pielii și intestinului. Deși acest lucru a fost deseori suspectat la nou-născuții foarte mici, legătura dintre starea purtătorului și sursa de infecție nu a fost demonstrată niciodată atât de clar ca în acest studiu.

Frecvența pneumoniei asociate cu utilizarea ventilatorului (VAP) la nou-născuți depinde de instituție și de gradul de prematuritate al bebelușului. Într-o analiză exhaustivă a pneumoniilor legate de ventilator, care a inclus secții de terapie intensivă neonatală, Foglia și colab. [18] au confirmat faptul că incidența acestor pneumonii la nou-născuți oscilează între 0 și 34,5, în dependență de greutatea la naștere, dar ei, de asemenea, accentuează dificultatea diagnosticării pneumo-

niilor legate de ventilator în rândul acestui contingent.

Agenții patogeni

O analiză comprehensivă recentă a septicemiei neonatale oferă o descriere utilă a distribuției patogenilor în infecțiile sangvine din cadrul secției de terapie intensivă neonatală [19]. În cadrul grupului cu septicemie cu debut timpuriu, a predominat streptococul de grup B (47%), urmat de *Escherichia coli* (23%), specia *Staphylococcus* (13%) și agenții gram-negativi alții decât *E. Coli* (8%). Organismele predominante în grupul cu septicemie cu debut mai târziu au fost *stafilococii coagulazo-negativi* (CoNS) (39%), urmați de *E. coli* (9%) și *Candida albicans* (9%). Această constatare a fost confirmată de alți cercetători, aproape toate CoNS izolate fiind rezistente la metilicilină [20]. Bizzarro și colab.[19] a identificat o creștere semnificativă în cazurile cu debut târziu, începând cu 1979 și până în 2003, în cea mai mare parte, cu specii simbiote. Nu avem relatări recente privind VAP, dar un studiu din anul 2003 a relatat în cea mai mare parte culturi polimicrobiene cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. și *Klebsiela* spp., ca organisme predominante [21].

În secția de terapie intensivă neonatală, 80% din nou-născuți sunt deja colonizați cu *S. aureus* către ziua a zecea, rezervorul principal fiind cordonul ombilical, urmat de piele, nazofaringe și tractul gastro-intestinal. *S. Aureus* rezistent la metilicilină (SARM) a devenit o problemă majoră. Un studiu recent din Taiwan a relatat că 41% din nou-născuți au fost colonizați cu SARM în unitatea de terapie intensivă neonatală și a estimat că 26% vor dezvolta infecții invazive [22]. O rată similară a infecției, de 21%, a fost identificată și într-un studiu realizat în Statele Unite [23]. Nou-născuții cu infecții SARM au o greutate mai mică la naștere și există o mai mare probabilitate să aibă nevoie de alimentație parenterală sau să le fie aplicat percutanat un cateter venos central și/sau un tub endotraheal la momentul infectării. Au apărut recent și date despre colonizarea cu SARM achiziționat în comunitate (SARM-AC) [24, 25]. SARM-AC este contractat de obicei prin contact la nivelul epidermei cu adulții colonizați, dar poate fi transmis și prin laptele mamei [26]. Infecțiile primare cu SARM-AC se localizează, de cele mai multe ori, pe piele sau în țesuturile moi, însă pot avea loc bacteriemia și infecții sistemice care pun viața în pericol, deseori asociate cu folosirea invazivă a dispozitivelor [27, 28, 29].

Infecțiile fungice invazive reprezintă o cauză emergentă a morbidității și mortalității la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere [30], cu o rată de incidență de 1-5% [31, 32]. Acestea sunt asociate cu o mortalitate mai înaltă decât infecțiile bacteriene invazive. Un studiu efectuat în instituțiile neonatale pentru a determina factorii de risc ai colonizării fungice și ai infecțiilor fungice a arătat că 14% dintre nou-născuții care sunt spitalizați pe o durată mai lungă de 5 zile

sunt colonizați cu *Candida* spp [33]. Colonizarea cu *Candida* a fost un factor de risc de infecție invazivă printre nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere cu o mortalitate atribuibilă raportată de 12% [34]. Printre *Candida* spp., *C. Albicans* a fost specia cea mai des întâlnită, urmată de *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C lusitaniae*, *C. glabrata* și respectiv *C. Krusei* [35]. *C. parapsilosis* a fost izolată la până la 25% dintre nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere [36]. Candidoza invazivă implică costuri mari pentru sistemul de sănătate. *Zaoutis și colab.* [34] a raportat că, deși nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, cu candidoză sistemică nu au stat mai mult timp la spital, costurile atribuibile acestora s-au ridicat oricum în medie la 39045 USD (95% CI, 1374-76715 USD). La rândul lor nou-născuții cu greutate la naștere de cel puțin 1000 g. au fost spitalizați pentru o perioadă mult mai lungă în același studiu, generând costuri atribuibile de 122302 USD (95% CI, 80457-164148 USD) [34].

Prevalența organismelor gram-negative producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins variază de la o regiune geografică la alta. De exemplu, India raportează în mod repetat rate foarte înalte, între 87% (2003) și 58% (2007) [37]. Deși este mult mai mică în țările europene, o rată de până la 27% printre organismele gram-negative a fost totuși documentată în sudul Italiei [38]. Greutatea la naștere, vârsta de gestație, tratamentul antimicrobian și durata de spitalizare au fost identificate ca factori de risc pentru contractarea *K. Pneumonie* și *S.Marcescens* producătoare de beta-lactamaze cu spectru extins [39].

IZBUCNIRILE

Importanța izbucnirilor depinde de numărul de pacienți afectați, contribuția patogenilor neobișnuiți, sursele neașteptate sau gravitatea îmbolnăvirilor. De cele mai multe ori, infecția este confirmată prin electroforeză pe gel și prin reacția în lanț a polimerazei și arată că este implicată o singură tulpină. Ca un patogen comun, *Staphylococcus* sp. este frecvent implicat în izbucnirile în neonatologie, de exemplu, ca infecții de piele. Sursele de infecție identificate recent includ de sticlă de ulei de migdale utilizat pentru masajul bebelușilor [40] și un lucrător medical, bolnav asimptomatic [41, 42] sau simptomatic [43]; observat frecvent, în alte cazuri sursa nu a fost identificată [44, 45].

Totuși, infecțiile cu stafilococ reprezintă o nouă provocare pentru nou-născuți din cauza apariției bacteriilor rezistente. Grupul SARM din zona Chicago au raportat experiența lor legată de izbucnirile SARM și au arătat că, pe o perioadă de 16 luni, au fost identificate 13 focare de infecție SARM în secția de terapie intensivă, fiind afectați 149 nou-născuți [23]. Printre ultimii, 21% au făcut infecții invazive și șase au decedat. Doar 2,4% din lucrătorii medicali ce au trecut screeningul au fost pozitivi la SARM în aceeași perioadă. Ce este interesant, factorii de risc de infecții

invazive au inclus greutatea mică la naștere ($P < 0.01$) și o durată mai mică între internare și prima analiză de sânge pozitivă ($P=0.03$). Ulterior, același colectiv de autori a publicat recomandări de consens pentru a preveni infecția și colonizarea cu SARM în secțiile de terapie intensivă. Aceștia au arătat, de asemenea, că anumite tulpini de SARM există în diferite spitale. Teoretic, schimbul de pacienți, părinți sau lucrători între spitale explică acest fenomen. McDonald și colab. [46] au demonstrat că transferul interinstituțional poate încuraja apariția izbucnirilor de SARM, pe când grupul nostru a raportat prima izbucnire neonatală documentată de SARM producător de leucocidină panton-valentine contractat din comunitate [25].

Alte rapoarte relevante din punct de vedere clinic referitoare la nou-născuți includ microorganismele pan-rezistente, cum ar fi cele gram-negative producătoare de beta-lactamaze cu spectru larg [47] sau *A. baumannii* pan-rezistente [48]. Aceste izbucniri de bacterii multidrog rezistente, sau acele rapoarte care descriu izbucniri de bacterii sau fungi neobișnuite [49, 50], au caracteristici comune: timpul necesar pentru identificarea problemei, dificultatea identificării sursei [51, 52], implementarea măsurilor complexe de control al infecției [23, 53] și eradicarea bacteriei [52]. În sfârșit, izbucnirile pot implica, de asemenea, viruși care pot cauza maladii benigne [54] sau pot avea un impact important asupra nou-născuților [55] sau atât asupra lucrătorilor medicali, cât și asupra nou-născuților [56]. De exemplu, Bhambhani și colab.[56] au raportat o izbucnire de Coxsackie B4 într-o secție de terapie intensivă care a cauzat artrită la 20 de nou-născuți și la 12 lucrători medicali într-o perioadă de 18 luni înainte de a fi identificată sursa, un rezervor de apă.

Infecțiile și practicile de control

Studii recente au raportat succesul intervențiilor de reducere a infecțiilor pe cale sangvină. Un grup de medici a redus incidența infecțiilor pe cale sangvină de la 15.22 la 2.2 la 1000 de cateter-zile cu producerea unui sistem închis de tratament pe lângă îmbunătățirea îngrijirii cateterului [57]. Un grup de savanți brazilieni au redus în jumătate incidența infecțiilor pe cale sangvină prin promovarea unei strategii multimodale de instruire, care includea un chestionar despre cunoștințele referitoare la igiena mâinilor și procedurile de îngrijire a cateterului [58]. Un grup de cercetători elvețieni a redus semnificativ incidența infecțiilor transmise prin sânge, utilizând o campanie de promovare multimodală referitoare la igiena mâinilor, adaptată în mod specific pentru îngrijirea neonatală [59]. Ultimul studiu a fost valoros prin strategia ghidată de către percepția lucrătorilor medicali a riscului de contaminare a mâinilor cu patogeni microbieni și impactul infecțiilor nosocomiale asupra siguranței pacienților.

Analizele sângelui de la nou-născuți deseori sunt negative, în pofida septicemiei clinice evidente. Con-

nel și colab. [60] au arătat că atunci când analizele de sânge sunt corect efectuate probabilitatea mai mare este ca rezultatul să fie pozitiv. Doar două treimi din analizele de sânge de la nou-născuți cu o vârstă sub 1 lună erau adecvate, adică conțineau un volum de sânge corespunzător (corespundea vârstei) și era depus în sticla potrivită pentru analize. Această informație ar trebui să-i determine pe lucrătorii medicali să fie mai atenți atunci când iau sânge pentru analize de la nou-născuți. Izolarea patogenului responsabil cu testarea corespunzătoare a rezistenței este extrem de importantă la momentul când apare rezistența.

Bacteriile gram-negative, cum sunt *A. Baumannii* sau *P. Aeruginosa* multirezistentă au fost controlate în mod eficient prin utilizarea măsurilor simple de control al infecției, cum ar fi izolarea de contact, intensificarea igienei mâinilor, identificarea asistentelor și curățarea mediului cu produse adecvate [48].

Profilaxia infecțiilor nosocomiale cu antibiotice și preparate antifungice reprezintă un subiect de discuție recent în literatura de specialitate. Profilaxia cu fluconazol a fost eficientă în prevenirea infecției invazive cu *Candida* la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere [32, 61, 62]. Însă, ratele inițiale ale infecțiilor invazive erau înalte în anumite studii și profilaxia cu fluconazol s-ar putea să nu fie benefică în instituțiile cu prevalență mai mică a infecțiilor [61, 62, 63]. Mai mult decât atât, potențiala problemă cu rezistența care apare la azoli prin utilizarea acestui mod de profilaxie la nivel extins nu a fost încă suficient studiată. Indiferent de astfel de preocupări teoretice, profilaxia antifungică a devenit deja o practică răspândită în multe instituții. Până la 28% instituții neonatale din Marea Britanie și 34% din Statele Unite au raportat utilizarea profilaxiei sistemice sau topice/orale antifungice pentru nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere în ultimii 2 ani [64, 65].

Spre deosebire de profilaxia cu fluconazol, utilizarea antibioticelor pentru prevenirea infecției arterei ombilicale și a VAP s-a dovedit a fi ineficientă [66, 67]. Un studiu randomizat cu administrarea intravenoasă de imunoglobuline cu conținut înalt de anticorpi împotriva *S.epidermidis* și *S.aureus* arată că aceste preparate nu au putut preveni infectarea pe calea sanguină [68]. Reducând durata terapiei cu antibiotice la nou-născuții la care se suspectează apariția septicemiei precoce însă, nu a avut loc nici un eveniment advers și poate reduce probabilitatea septicemiei tardive [69]. Aceasta subliniază beneficiul utilizării restricționate a antibioticului și în instituțiile neonatale.

Monitorizarea ratei infecțiilor este considerată actualmente importantă pentru o îngrijire a sănătății în siguranță. Deși ratele septicemiei timpurii sunt considerate a fi un indicator important al îngrijirii antepartum și intrapartum, supravegherea septicemiei târzii este necesară pentru a monitoriza calitatea îngrijirii în secțiile de terapie intensivă [70]. Dacă o asemenea

supraveghere a infecției nu este posibilă, studiile de prevalență pot ajuta la evaluarea condițiilor locale [71,72]. Haas și colab. [73] au propus un instrument computerizat de supraveghere pentru VAP în secțiile de terapie intensivă. Însă, deși valoarea negativă previzibilă era bună, valoarea pozitivă previzibilă era foarte joasă.

Obiectivul studiului: determinarea incidenței, riscurilor, agenților etiologici ai infecției nosocomiale la nou-născutul prematur.

Materiale și metode: în studiu au fost incluși 298 de copii prematuri, perioada de studiu ianuarie-oc-tombrie 2012-2014.

Materialele folosite: fișele de observație ale acestor copii.

Datele analizelor de laborator:

- AGS cu calculul ANC (numărului total de neutrofile), raportul I/T, trombocitele,
- Echilibrul acido-bazic,
- Datele biochimice: proteina C-reactivă, glicemia,
- Datele imagistice – radiografia cutiei toracice și cavității abdominale,
- Substratele biologice la examenul bacteriologic și examenul sensibilității la antibiotice: hemocultura, aspiratul traheal, lichidul cefalorahidian

Criteriile de includere în studiu pentru diagnosticul de sepsis nosocomial:

Debut la 72 ore după naștere incluzând următoarele semne clinice:

- Febră (>38°C) sau instabilitatea temperaturii sau hipotermie
- Tahicardie (>200/min) sau episoade noi și în creștere de bradicardie (<80/min)
- TRC >2 sec
- Accese noi sau mai frecvente de apnee (>20 s)
- Acidoză metabolică inexplicabilă (BE >10 mmol/l)
- Hiperglicemie inexplicabilă (>7,8 mmol/l)
- Alte semne caracteristice pentru sepsis (culoarea tegumentelor, creșterea necesităților în O₂, statut clinic instabil, apatie)

Și (1) Sepsis stabilit clinic

- Toate următoarele:
 - o Medicul deja a inițiat un tratament antibacterian pentru sepsis pentru cel puțin 5 zile
 - o Hemocultura nu a fost efectuată (imposibil de colectat)

- Lipsesc alte semne de infecție

(2) Sepsis confirmat bacteriologic

- o Este depistat agentul patogen din hemocultură sau lichidul cefalorahidian

Sau În hemocultură sau linie intravasculară a fost depistat stafilococul coagulazo-negativ în prezența datelor:

- proteina C-reactivă >20 mg/l
- Imature : raportul total de celule sangvine neutrofile > 0.2

- Trombocitopenie < 100.000
- Leucocitopenie < 5.000

Rezultatele obținute.În studiu au fost incluși 298 de copii prematuri, care au fost divizați în 2 loturi: **Lotul 1** – copii prematuri cu greutatea la naștere <1000 g – în total 75 (25,1%) copii și **Lotul 2** - copii prematuri cu greutatea la naștere 1000-1500 g – în total 223 copii (74,8%). În lotul 1 preponderent au fost copii cu termenul de gestație între 24 și 28 sg (62 de copii 82,6%), greutatea medie a acestor copii a fost 842,6 g. Retardul

creșterii intrauterine a fost stabilit în 16 cazuri (21,3%). Lotul 2, după termenul de gestație a cuprins preponderant copii prematuri în limitele 26-31 s.g. (175 de copii 78,4%), având greutatea medie de 1247,3 g, RDIU a fost înregistrat în 49 cazuri (21,9%). (tab. 1) În ambele loturi de studiu au prevalat fetele, și în ambele loturi nașterea s-a finalizat preponderent pe căi naturale. Letalitatea generală a fost mai mare în lotul 1 și a constituit 33,3% (25 de cazuri), comparativ cu lotul II unde acest indicator a fost determinat în 22 cazuri (9,8%)

Tabelul 1

Caracteristica generală a loturilor de studiu

TG (s.g.)	Nr. total copii – 298 copii				P
	Lotul 1 <999 g (total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500g (total 223/74,8%)		
	Nr. absolut	%	Nr. absolut	%	
24-25	20	26,6	-	-	< 0.001
26-28	42	56	69	30,9	< 0.001
29-31	10	13,3	106	47,5	< 0.001
32-33	2	2,5	22	9,8	< 0.05
34-36	1	1,3	26	11,6	< 0.001
Total	75	100	223	100	
RDIU	16	21,3	49	21,9	
Greutatea medie	842,6	500-699g (nr 5) 700-999g(nr 71)	1247,3		
Raport fem:masc	40:35 1,1:1		117:106 1,1:1		
Naștere vaginală	49	65,3	149	66,8	
Letalitatea generală	25	33,3	22	9,8	< 0.001
Letalitatea INC	6	24	12	37,5	
Maternitate	63	85,3	156	69,9	< 0.05
AVIASAN	12	14,7	67	30	< 0.05
Durata spitalizării (zile)	3581		7480		
0-33	22	29,3	98	43,9	< 0.05
34-50	9	12	82	36,8	< 0.001
51-67	21	28	20	8,9	< 0.001
>67	23	30,6	9	4	< 0.001
Max. zile	107		96		
Media zile	47,9		34		
Durata de spitalizare cu INC	2415		2767		
Durata medie de spitalizare cu INC	63		46,3		

Durata medie de spitalizare în lotul 1 a fost de 47,9 zile (durata maximă – 107 de zile), în lotul 2 durata medie de spitalizare a fost mai scurtă cu 13,9 zile și a alcătuit 34 zile (max – 96 de zile). Durata medie de spitalizare a copiilor cu INC din primul lot este cu 15,1 zile mai lungă, comparativ cu copiii cu masa <1000 g, dar care nu au realizat INC (47,9 vs 63 de zile). În lotul II durata medie de spitalizare a copiilor cu INC a fost cu 12,3 zile mai lungă comparativ cu copiii de aceeași categorie de greutate, dar care nu au realizat INC (34 vs 46,3 zile).

I INC. Din totalul copiilor studiați din ambele loturi agravarea stării clinice la copii s-a produs la 72

ore de viață (a 3-a zi de viață), dar poate debuta și la a 50-a zi de aflare în staționar (fig. 1).

Diagnosticile clinice (tab.2). Luând în considerare faptul că studiul s-a efectuat pe copii prematuri, pe primul loc în ambele loturi a fost sindromul detresei respiratorii (boala membranelor hialine), care la copiii din lotul 1 s-a diagnosticat în 82,6% cazuri (62 de copii) vs 53,8% (120 de copii) în lotul II. Pe locul II în structura morbidității sunt icterele cauzate de prematuritate, fără diferențe în ambele loturi: 73,3% vs 73,9%. Pe locul III se află infecția nosocomială, care a fost stabilită în lotul 1 în 50,6% cazuri (38 copii), iar în lotul 2 – în 26,5% cazuri (59 de copii). Letalitatea

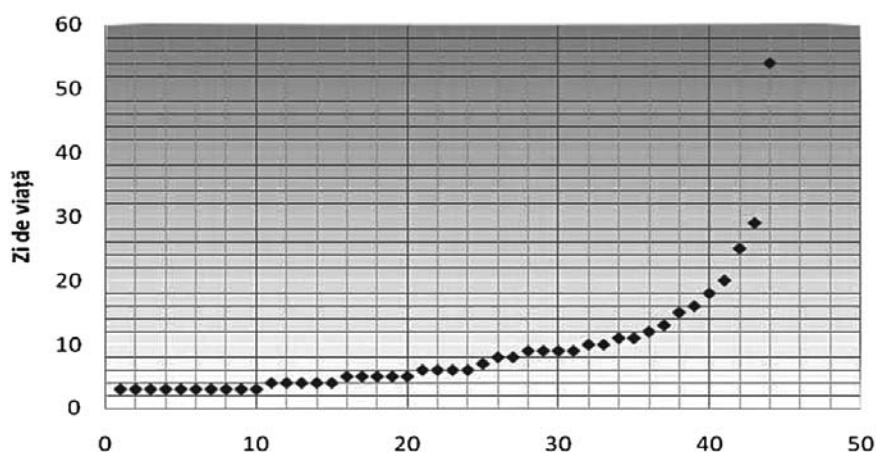


Fig. 1. Debutul (în zile) al cazurilor de INC

Tabelul 2

Diagnosticile clinice în loturile de studiu

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g; (total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. abs	%	
BMH	62	82,6	120	53,8	<0.001
Hiperbilirubinemie	55	73,3	165	73,9	>0.05
IIU (±pneumonie ±meningită)	23	30,6	49	21,9	<0.001
HIV	27	36	31	13,9	>0.05
CAP	16	21,3	30	13,4	>0.05
RDIU	16	21,3	49	21,9	>0.05
DBP	6	8	5	2,2	<0.05
MCC	3	4	1	0,4	<0.05
Hepatită CMV	1	1,3	1	0,4	>0.05
INC	38	50,6	59	26,5	<0.001
Letalitatea INC	6	24	12	37,5	>0.05
Letalitatea generală	25	33,3	32	14,3	<0.001

nemijlocită în urma INC în I lot a fost atestată în 6 cazuri (24% din letalitatea generală) și în lotul II - în 12 cazuri (37,5% din letalitatea generală).

Structura clinică a infecției nosocomiale. Din datele prezentate în tabelul 3 se observă că pe primul loc după incidență în structura INC se află sepsisul

tardiv, care este atestat cu preponderență în lotul I la 38 copii (50,6%), urmat de pneumonia nosocomială și EUN (34,2%). În lotul II, la fel, pe primul loc în structura INC se află septicemia - 59 de copii (26,5%), urmată de 20 cazuri de EUN (33,8%) și 13 cazuri (22,0%) de pneumonie nosocomială.

Tabelul 3

Structura clinică a infecției nosocomiale

	Nr. total copii – 298 copii				P
	Lotul 1 <999 g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g (Total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. abs	%	
Sepsis tardiv	38	50,6	59	26,5	<0.001
• Sepsis tardiv clinic	22	57,8	38	64,4	>0.05
• Sepsis tardiv confirmat bacteriologic	16	42,1	21	49,1	>0.05
EUN (± sepsis)	13	34,2	20	33,8	>0.05
Meningită (± sepsis)	4	10,5	3	5,08	>0.05
Pneumonie nosocomială (± sepsis)	13	34,2	13	22,0	>0.05

Structura bacteriologică a infecției nosocomiale.

Pe primul loc în structura bacteriologică a INC este infecția CONS - 28 cazuri (38%), pe locul II *Kl. Pneumoniae* - 13 cazuri (18%), pe locul III *Ps. Aerogenosa* – 9 cazuri (12%). Repartizarea agenților patogeni în funcție de colorarea după Gram: 49,1% cazuri floră gram-pozitivă : 50,6% cazuri floră gram-negativă.(fig.2).

1. Septicemia. Din totalul copiilor din lotul 1 la 38 (50,6%) s-a diagnosticat INC, dintre care sepsis nosocomial clinic la 22 copii (57,8%) și la 16 copii (42,1%) sepsis nosocomial confirmat bacteriologic. Pe când în lotul 2 INC au realizat 59 de copii (26,5% cazuri), dintre care sepsisul a fost confirmat bacteriologic la 21 copii (49,1% cazuri) (tab.3).

Structura hemoculturilor. Pe primul loc în hemocultura copiilor din ambele loturi a fost depistată infecția cauzată de stafilococii coagulazo-negativi (*St. Epidermidis* și *St. saprofiticus*). În lotul I, în 68,8% cazuri, septicemia a fost cauzată de germeni gram-pozitivi (11

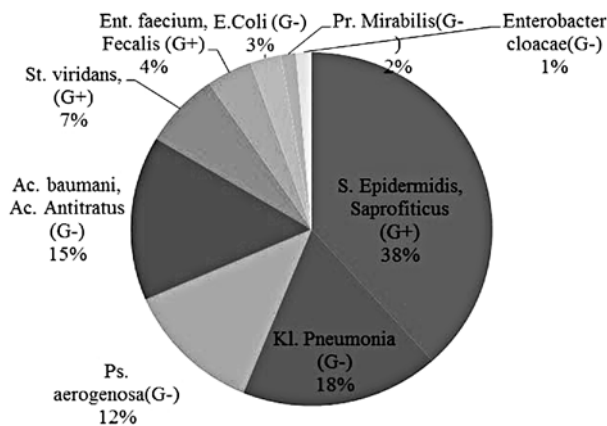


Fig. 2. Structura bacteriologică a infecției nosocomiale

cazuri), iar în lotul II germeii gram-pozitivi au cauzat septicemie în 71,4% cazuri (15 cazuri), deci în ambele loturi pe primul loc este infecția gram-pozitivă.

Tabelul 4

Structura bacteriologică a hemoculturilor în cazurile de sepsis tardiv

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (Total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. abs	%	
Sepsis tardiv	38	50,6	59	26,5	<0.001
• Hemoculturi pozitive	16	42,1	21	49,1	>0.05
- Stafilococ epidermidis (+)	6	27,2	11	52,3	>0.05
- A.baumani (-)	5	22,7	1	4,7	<0.05
- Klebsiela Pneumonia (-)	3	13,6	3	14,2	>0.05
- Streptococul viridans (+)	2	9,1	2	9,5	>0.05
- Stafilococul saprofiticus (+)	1	4,5	2	9,5	>0.05
- Enterococul faecium (+)	1	4,5			
- Enterococul Fecalis (+)	1	4,5			
- Proteus Mirabilis(-)	1	4,5			
- Pseudomonas aerogenosa(-)			1	4,7	
- Enterobacter cloacae(-)			1	4,7	

Pe locul doi în lotul I septicemia a fost confirmată prin depistarea *Ac. Baumannii* cu o incidență de 22,7% (5 cazuri) pe când în lotul II *Kl. Pneumoniae* a cauzat septicemie în 3 cazuri (14,2%). (fig.3)

St. Epidermidis prezintă cea mai înaltă sensibilitate, de 80%, la Meropenem/Prepenem, urmat de o sensibilitate de 60% la gentamicină/amikacină, o rezistență de 100 la preparatele antibacteriene din grupa penicilinelor semisintetice și la cefalosporinele de generația a III-a. Cea mai mare sensibilitate *Kl. Pneumoniae* o are la Meropenem/Prepenem 80%, Amikacină/Gentamicină 60, cu o rezistență de la 100% la peniciline semisintetice și de 60% la cefalospirine de generația III. *Ac. Baumannii* prezintă o sensibilitate de 100% doar la Meropenem/Prepenem, cu o rezistență de 100% la cefalosporinele de generația a III-a și fluorochinolone (fig.4).

2. Pneumoniile nosocomiale legate de ventilator.

Pneumoniile nosocomiale au fost diagnosticate în baza datelor clinice +clîșeului radiologic ± aspiratului traheal. Toți 29 copii (100%) au fost la ventilare artificială (VAP+CPAP). În lotul 1 au fost diagnosticate 13 pneumonii nosocomiale (34,2%), 4 din ele au fost confirmate și prin aspiratele traheale care au prezentat următoarea creștere: *Kl. pneumoniae* 1 caz (25%), *Ps. Aeruginosa* 2 cazuri (50%) și *Ent. fecalis* 1 caz (33,3%). În lotul 2, diagnosticul de pneumonie nosocomială a fost stabilit la 16 copii (27,1%), dintre care aspiratele traheale pozitive au fost confirmate la 14 copii (80%). Agenții patogeni depistați: *Ps. aeruginosa* 6 cazuri (42,8%) *S. epidermidis* 3 cazuri (21,4%), *Kl. pneumoniae* 2 cazuri (14,2%), și 2 cazuri de *E. Coli* (14,2%) (tab.6).

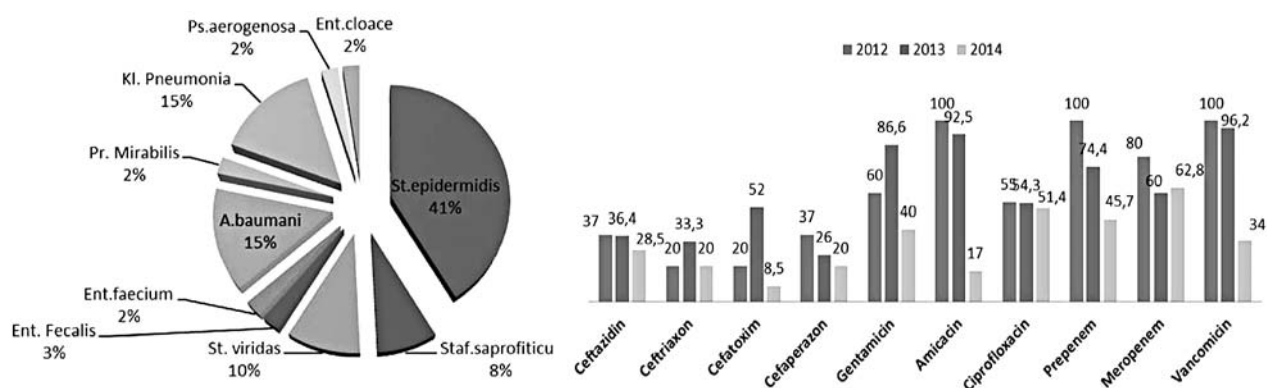


Fig. 3. Structura bacteriologică și sensibilitatea generală la antibiotice a hemoculturilor

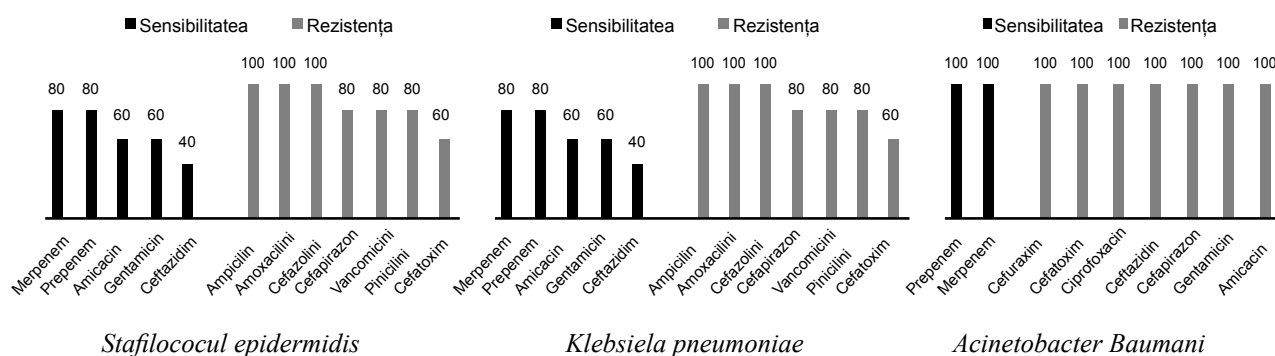


Fig. 4. Sensibilitatea/rezistența specifică la antibiotice a hemoculturilor

Tabelul 6

Structura bacteriologică a aspiratelor traheale

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (Total 223/74,8%)		
	Nr. Abs	%	Nr. Abs	%	
Pneumonie legată de VAP/CPAP	13	34,2	16	27,1	>0.05
Aspirate traheale	4	30,7	14	23,7	>0.05
- Kl. Pneumoniae	1	25	2	14,2	>0.05
- Ps. Aerogenosa	2	50	6	42,8	>0.05
- Ent. Fecalis	1	25	-	-	
- Staf. Epidermidis	-	-	3	21,4	
- Ac. Antitratus	-	-	1	7,1	
- E.Coli	-	-	2	14,2	
Durata medie VAP/±CPAP (zile)	8,9		12,1		>0.05

Durata medie de aflare la suport respirator VAP/±CPAP a copiilor cu pneumonie nosocomială din lotul 1 a fost de 8,9 zile, comparativ cu lotul II unde aceasta a fost de 12,1 zile.

Pseudomonas aeruginosa din aspiratele traheale are o sensibilitate maximă de 80% la prepenem și 60% la ciprofloxacin, amikacină și gentamicină și o rezistență de 80% la cefalosporine de generația III. *Klebsiella pneumoniae* din aspiratele traheale are sensibilitate maximă de 88,8% doar la prepenem cu o

rezistență de 66,7-88,9% la cefalosporine de generația III, ftorhinolone și aminoglicozide (fig.5).

Meningitele nosocomiale. Copiilor cu suspexie la meningită tardivă a fost efectuată puncția lombară cu examenul bacteriologic al lichidului cefalorahidian. Clinic au stabilite 7 meningite tardive care toate au fost confirmate prin examenul bacteriologic. Culturile în 3 cazuri au fost pozitive la *Kl. Pneumoniae* și *S. Epidermidis* și s-a atestat 1 caz de *Ac. Baumannii*. (tab.7).

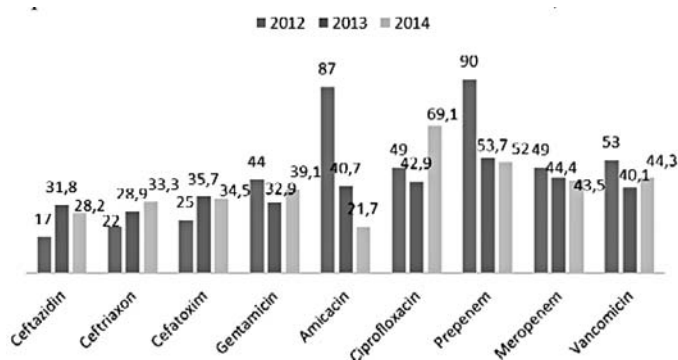
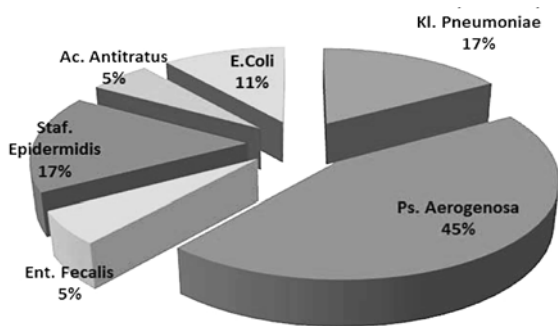


Fig. 5. Structura bacteriologică generală și sensibilitatea generală la antibiotice a aspiratelor traheale

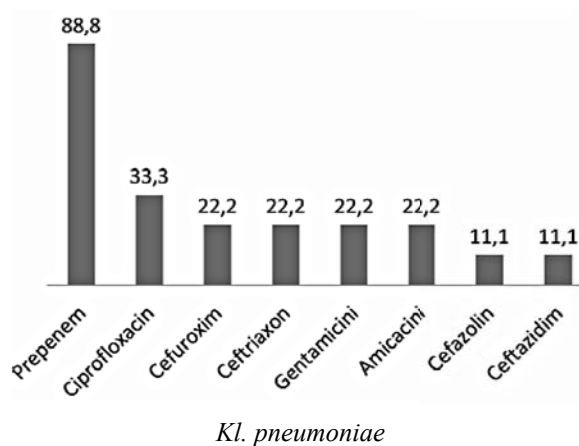
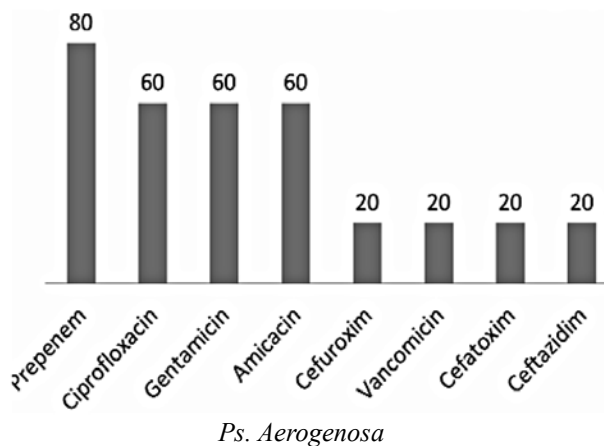


Fig. 6. Sensibilitatea specifică la antibiotice a aspiratelor traheale

Tabelul 7

Structura bacteriologică a LCR în cazurile de meningită în loturile de studiu

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999g; (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g; (Total 223/74,8%)		
	Nr. abs	%	Nr. Abs	%	
Meningită	4	10,5	3	5,1	>0.05
LCR	13/2pozitive	15,4	10/5pozitive	50	>0.05
Kl. pneumonia	1	50	2	40	>0.05
S. Epidermidis	-	-	3	60	<0.05
A. Baumani	1	50			

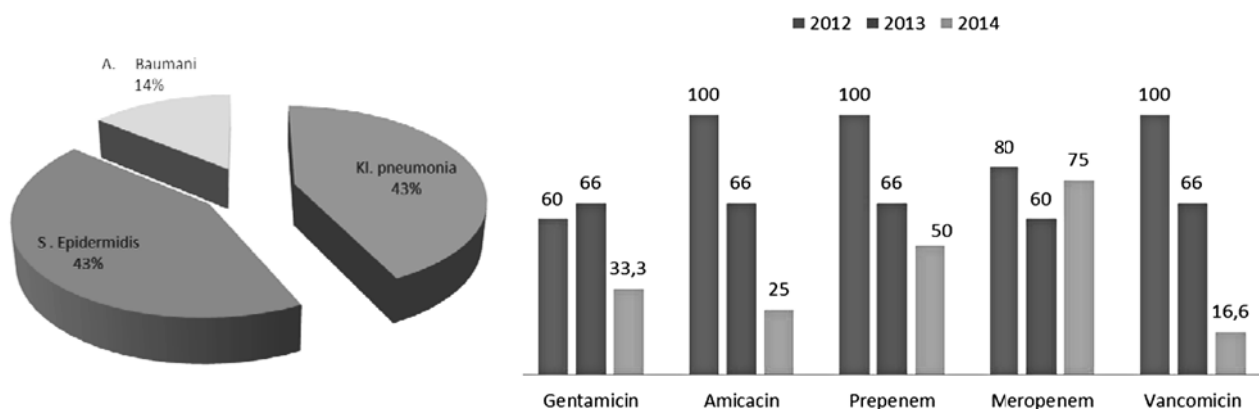


Fig. 7. Structura bacteriologică și sensibilitatea generală la antibiotice a LCR

Kl. Pneumoniae și *Ac. Baumannii* prezintă o sensibilitate doar de 75- 50% la Prepenem, Meropenem și Ticarcilin cu o rezistență, de la 100% la 85,7%, la cefalosporinele de generația III și aminoglicozide.(fig.6)

Enterocolita ulceronecrotică. Diagnosticul de EUN a fost stabilit în baza tabloului clinic și prin confirmare prin examen radiologic. În lotul I incidența

EUN a fost de 34,2% cazuri în lotul II – 37,2% cazuri. În 38,5% cazuri EUN a fost pe fond de septicemie ce a fost confirmată prin rezultat pozitiv al hemoculturii, în 80% cazuri factorul cauzal au fost germenii gram-negativi. În lotul II doar 2 cazuri (9,1%) au fost confirmate a fi pe fond de sepsis nosocomial, factorul cauzal în 100 au fost germenii gram-pozitivi.

Tabelul 8

Caracteristica cazurilor de EUN în loturile de studiu

	Total 298 de copii				P
	Lotul 1 <999 g (Total 75/25,1%)		Lotul 2 1000-1500 g (Total 223/74,8%)		
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
EUN	13	34,2	22	37,2	>0.05
Hemoculturi	17/5 pozitive	38,5	20/2pozitive	9,1	>0.05
A.Baumani	3	60			
St.Viridans	1	20			
Kl.Pneumonia	1	20			
S.Epidermidis			1	50	
S.Saprofiticus			1	50	

Intervențiile invazive. Infecțiile asociate cu asistența medicală sunt responsabile de morbiditatea și mortalitatea semnificativă în rândul nou-născuților din unitatea de terapie intensivă neonatală și duc la spitalizarea lor prelungită cu creșterea numărului de intervenții invazive și a duratei lor de utilizare, care la rândul lor expun copilul la reinfectări repetate. Astfel, pe timpul duratei de spitalizare copilul poate realiza INC de câteva ori. În lotul 1 utilizarea VAP-ului la copiii cu INC, comparativ cu prematurii care nu au realizat INC, dar la fel au necesitat VAP, a avut o durată de utilizare cu 2,0 zile mai lungă. Aceeași situație

se observă și în lotul 2 de copii, la care durata VAP la copiii cu INC a fost de 9,9 zile, fiind cu 8,1 zile mai lungă comparativ cu copiii ce nu au realizat INC. Suportul respirator prin CPAP la prematurii din lotul 1 care au realizat INC a fost cu 2,7 zile mai prelungit, comparativ cu copiii fără INC din același lot. Diferența duratei CPAP între subloturile de copii din lotul 2 a constituit 1,4 zile pentru copiii care au realizat INC.

Durata cateterismului vaselor periferice la copiii din loturile 1 și 2 care au realizat INC a fost în medie cu ~15 zile mai lungă, comparativ cu copiii ce nu au realizat INC (tab. 9).

Tabelul 9

Numărul de zile de utilizare a procedurilor invazive la copiii loturilor de studiu, cu și fără realizarea infecției nosocomiale

Procedee invazive și durata lor	Total 298 de copii					
	Lotul 1 <999 g (Total 75/25,1%)			Lotul 2 1000-1500 g (Total 223/74,8%)		
	Cu INC N =38	Fara INC N =37	Total N =75	Cu INC N =59	Fara INC N =164	Total N =223
VAP	65 zile 16 copii	37 zile 17 copii	102 zile 33 copii	278 zile 28copii	51 zile 23 copii***	326 zile 51 copii**
În medie	4,2 zile	2,2zile	3,1 zile	9,9 zile	1,8 zile	6,4 zile
CPAP	302 zile 33 copii	105 zile 20 copii**	407 53 copii	173 zile 40 copii	163 zile 60 copii***	344 zile 100 copii***
În medie	9,3 zile	5,8 zile	7,6 zile	4,3 zile	2,9 zile	3,4 zile
COV	107 zile 27 copil	111 zile 33copii*	216 zile 61 copii	85 zile 33 copii	91 zile 46 copii***	175 zile 78 zile***
În medie	3,9 zile	3,3 zile	3,5	2,8 zile	1,9 zile	2,2 zile
CVP	1023 zile 38 copii	480 zile 37 copii	1503 zile 75 copii	1606 zile 59 copii	1829 zile 159 copii*	3435 zile 218 copii*
În medie	26,6zile	12,1 zile	20,0	26,8 zile	11,3 zile	15,7

Pe numărul de copii, în loturi, între cei „cu INC” și „fără INC”; între loturi – la valori totale

* p<0.05

** p< 0.01

*** p< 0.001

Discuții.

Îmbunătățirea managementului antenatal și a îngrijirilor intensive neonatale în ultimii 10 ani au schimbat prognosticul copiilor prematuri. Infecția nosocomială, care afectează până la 40% de nou-născuți din secțiile de reanimare și terapie intensivă, are un impact major asupra supraviețuirii neonatale cu o implicare majoră asupra cheltuielilor și creșterea costurilor pentru îngrijirea acestor copii. Nou-născuții prematuri încep viața în secțiile de reanimare neonatală și se colonizează cu flora rezistentă la bacterii. Imaturitatea imunologică (fagocitoză dereglată sau hipogamaglobulinemia), expunerea la proceduri invazive și spitalizarea de lungă durată predispon copiii cu GFMN la infecții nosocomiale. Terapia antimicrobiană și dispozitivele invazive, la fel, prezintă un factor de risc pentru INC. La majoritatea nou-născuților mecanismele de apărare nu sunt complet dezvoltate, de exemplu activitatea fagocitelor, sinteza imunoglobulinelor, funcția limfocitelor T. Deficiența imună este dependentă de termenul de gestație: cu cât termenul de gestație este mai mic cu atât predispunerea față de infecții este mai mare. Prematurii cu masa la naștere mai mică de 1500 g au risc de 3 ori mai mare de a realiza INC comparativ cu cei cu masa mai mare de 1500 g. Incidența INC în rândul copiilor cu GFMN și GEMN, conform studiului efectuat de noi, este de 32,5%, cu predominare în lotul copiilor cu GEMN, unde acest indicator atinge 50,6%.

Copiii prematuri cu masa la naștere mai mică de 1500 g (GFMN) au un risc sporit de morbiditate și mortalitate cauzat de imaturitate și alți factori adiționali, unul dintre care este retardul creșterii intrauterine. Retardul creșterii intrauterine în studiul nostru a fost înregistrat în 21,8% cazuri (65 de prematuri).

Infecțiile nosocomiale sunt asociate cu o morbiditate semnificativă și mortalitate crescută.

Tipul de infecție determină tipul de morbiditate. Meningita, de exemplu, poate avea ca rezultat patologii multiple majore, inclusiv pierderea auzului, dereglări vizuale, convulsii, paralizie cerebrală, dizabilități de învățare și retard mental. Orice combinație de aceste schimbări patologice modifică potențialul de viață al copilului. Pneumonia de ventilator determină schimbări pulmonare cronice cu implicarea răspunsului inflamator, necesitate suplimentară de oxigen și suport ventilator. Ca rezultat, copilul va avea nevoie de o spitalizare mai îndelungată, oxigen la domiciliu și supraveghere la un pneumolog pe termen lung. INC a crescut rata mortalității prin infecții sistemice prezentate prin șoc septic, hipotensiune arterială, scăderea perfuziei tisulare, acidoză, deces.

Rata mortalității la copiii care au dezvoltat INC, în special de septicemie și meningită constituie

de la 13% la 50%. Rata mortalității în caz de spitalizare timp de 98 de zile crește la 21%. Durata de spitalizare este invers proporțională cu termenul de gestație. Durata medie de spitalizare a copiilor cu INC din primul lot este cu 15,1 zile mai lungă, comparativ cu copiii cu masa mai mică 1000 gr, dar care nu au realizat INC (47,9 vs 63 de zile). În lotul II durata medie de spitalizare a copiilor cu INC a fost cu 12,3 zile mai lungă comparativ cu copiii de aceeași categorie de greutate, dar care nu au realizat INC (34 vs 46,3 zile). Letalitatea nemijlocită în urma INC în lotul I a fost în 6 cazuri (24% din letalitatea generală) și în lotul II s-a atestat în 12 cazuri (37,5% din letalitatea generală).

Cele mai frecvente infecții asociate de îngrijiri sunt: bacteriemia (infecții ale sângelui) urmate apoi de pneumonii și de infecții ale tractului gastrointestinal (EUN). Cel mai frecvent tip de infecție nosocomială sunt infecțiile legate de cateter. În mod similar cu datele din literatură, în prezentul studiu pe primul loc în ambele loturi de copii incidența cea mai mare a INC este pe contul sepsisului - 38 copii (50,6%) vs 59 (26,5%).

Pneumonia asociată de ventilator reprezintă de la 6,8% la 32,3% de INC din secțiile de reanimare neonatală. Rata pneumoniilor asociate de ventilator este de 0,7 la 2,2 la 1000 zile de ventilare. Termenul de gestație și greutatea la naștere sunt invers proporționale cu incidența acestor pneumonii. În studiul nostru incidența pneumoniilor asociate de ventilator a stabilită în lotul I - 13 cazuri (34,2%) vs lotul II - 13 cazuri (227%).

Cei mai frecvenți agenți patogeni cauzali ai INC în primele 30 de zile după naștere sunt: stafilococii coagulazo-negativi (CONS), stafilococul aureus, enterococii și bacteria enterică gram-negativă. După 30 de zile, stafilococii coagulazo-negativi rămân a fi cei mai frecvenți agenți patogeni, urmați de fungi, în particular *Candida*.

Stafilococii coagulazo - negativi (CONS) sunt responsabili de aproximativ 50% cazuri de sepsis legate de cateterism. Alți agenți patogeni sunt microorganismele gram-negative (~20%), *S. aureus* (4% - 9%), *Enterococii* (3% - 5%) și *Candida* (~10%). Aproximativ 40% din toate INC sunt cauzate de CONS și 5% din nou-născuți din secțiile de reanimare neonatală realizează bacteriemie cauzată de CONS. Acest agent patogen cauzează 40-50% de bacteriemii; 29% de infecții ale ochilor, urechilor, nasului; 19% de infecții ale pielii și țesutului adipos, 16% de pneumonii și 10% de infecții ale tractului gastrointestinal. Incidența exactă a infecțiilor cauzate de CONS nu este cunoscută din cauza contaminării dese a culturilor colectate. Factorii de risc pentru CONS includ: cateterul venos central, administrarea intravenoasă a lipidelor, ventilarea mecanică, alimentația parenterală. Pe locul I ca

agent cauzal INC în ambele loturi au fost infecțiile cauzate de CONS (*S. Epidermidis*, *S. Saprophyticus*) care prezintă cea mai înaltă sensibilitate, de 80%, la Meropenem/Prepenem, urmate de o sensibilitate de 60% la gheptamicină/amikacină, o rezistență de 100 la preparatele antibacteriene din grupa penicilinelor semisintetice și la cefalosporinele de generația a III-a.

Klebsiella sp., în particular *K. pneumoniae* și *K. oxytoca*, este unul din agenții patogeni deseori întâlniți în cadrul secțiilor de reanimare neonatală fiind un agent cauzal al sepsisului, infecțiilor tractului urinar și pneumoniei. Recent *Klebsiella sp* producătoare de beta-lactamază cu spectru extins (ESBL) a fost identificată ca fiind rezistentă la a treia generație de cefalosporine. Untr-un studiu retrospectiv din Israel [75], *Klebsiella sp* cauzează 31% de sepsis neonatal tardiv. Conform unui reviu din Jamaica, *Klebsiella* a fost cel mai des agent cauzal al sepsisului la nou-născuți [76], Greenberg și colab. [77] în cadrul Centrului Medical Universitar Soroka 1986-1994 au efectuat un studiu retrospectiv privind sepsisul neonatal și meningita, rezultatele acestui studiu au demonstrat că *K. pneumoniae*, în 49 cazuri (20%) din 250 de copii studiate, a fost agentul cauzal al sepsisului și meningitei tardive la nou-născuți și rata mortalității în urma acestor patologii a fost de 29%. Factorii de risc sunt prematuritatea, greutatea foarte mică la naștere, perioada alichidiană mai mare de 24 de ore, operația cezariană sau nașteri instrumentale. Rezervoarele de *Klebsiella* sunt mâinile lucrătorilor medicali și tractul gastrointestinal al copilului. Multidrog-rezistența *Klebsiella* producătoare de beta-lactamază cu spectru extins este asociată cu rate înalte ale mortalității și morbidității neonatale [78-80]. Îmbunătățirea măsurilor controlului infecțios și limitarea administrării antibioticelor cu spectru larg limitează frecvența infecțiilor cauzate de acest agent patogen. Pe locul doi în structura cauzală a INC a fost determinată *Kl. Pneumoniae* - 13 cazuri (18%). ***Kl. Pneumoniae*** cea mai mare sensibilitate o are la Meropenem/Prepenem 80%, cu o rezistență de la 100% la 60% la peniciline semisintetice, fluorchinolone, aminoglicozide și cefalosporine de generația III.

Pseudomonas aeruginosa este o cauză bine cunoscută a sepsisului, pneumoniei, conjunctivitei și endoftalmitei fiind asociată cu rate ridicate de mortalitate. Potențialele rezervoare pentru *P.aeruginosa* în reanimare nou-născuți includ echipamentele de resuscitare, umidificatoarele, incubatoarele, formulele de lapte, chiuvetele, apa de la robinet, copiii cu termen lung de spitalizare, mâinile personalului medical. Printre factorii de risc pentru infecția cu *P aeruginosa* se numără necesitatea în alimentație parenterală de lungă durată și tratamentul prelungit

cu antibiotice. Într-un reviu retrospectiv care a studiat sepsisul la nou-născuții internați în reanimarea neonatală a spitalului de copii King's Daughters din Norfolk, Virginia, perioada 1988-1997, s-au identificat 825 de cazuri de sepsis tardiv [81]. Nou-născuții cu sepsis cu *Pseudomonas* au avut un debut fulminant în 56% cazuri, 20 de copii din 36 (56%) au decedat în 48 de ore. Pe locul III ca agent cauzal a INC a fost determinat *Ps. Aerogenosa* - 9 cazuri (12%).

Enterococii sunt o cauză ocazională al infecțiilor în reanimare neonatală. În general, 6% din cazuri din sepsisul cu debut tardiv, 5% din pneumonii, iar 9% din infecțiile chirurgicale sunt cauzate de specii de enterococi. Factorii de risc de colonizare a tractului gastrointestinal și cu dezvoltarea ulterioară a infecțiilor tardive includ: durata mare de spitalizare, utilizarea de lungă durată a cateterelor urinare și utilizarea prelungită de antibiotice. Izbucnirile cauzate de *E. faecium* rezistentă la vancomicină (VREF) au fost lichidate cu succes printr-o aseptizare calitativă, utilizarea limitată a vancomicinei, gruparea nou-născuților infectați / colonizați și respectarea precauțiilor de contact. Factorii de risc de VREF sunt tratament prelungit cu antibiotice și greutatea mică la naștere. *Enterococcus sp.* sunt rezistente la cefalosporine cu o moderată sensibilitate la doze mari de penicilină G și ampicilină în combinații cu aminoglicozide pentru sinergism.

Izbucnirile rămân a fi o problemă în secțiile de terapie intensivă și necesită o supraveghere continuă îndeaproape, un nivel înalt de suspiciune și disponibilitatea de a lansa investigații minuțioase ale izbucnirilor. Nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere și cu greutate extrem de mică la naștere petrec perioade lungi în spital și aproape întotdeauna au nevoie de dispozitive invazive, amândoi fiind considerați a fi factori de risc de infecții nosocomiale. Cele mai importante infecții nosocomiale rămân a fi infecțiile pe cale sangvină cu stafilococi, enterobacterii și *Candida* în calitate de patogeni predominanți. Microorganismele multirezistente, în special SARM și bacteriile producătoare de beta-lactaze cu spectru larg, apar punând în pericol obiceiurile noastre antimicrobiene și supunând nou-născuții unui risc de infecții invazive. Intervențiile cum ar fi restricționarea antibioticelor sau utilizarea sistemelor de tratament închis sunt rezonabile în secțiile de terapie intensivă și aduc beneficii în ceea ce privește infecțiile nosocomiale. Intensificarea și aplicarea optimă a măsurilor elementare de control al infecției, cum ar fi igiena mâinilor, rămân a fi măsurile principale de prevenire asociate cu rezultatul îmbunătățit la pacient [74].

Concluzii:

1. Incidența INC în rândul copiilor cu GFMN și

GEMN este de 32,6%, cu predominare în lotul copiilor cu GEMN, unde acest indicator atinge 50,6% (<0.001).

2. Pe locul III în structura morbidității a copiilor cu GFMN și GEMN este infecția nosocomială care a fost stabilită în lotul I în 50,6% cazuri (38 copii), iar în lotul 2 – în 26,5% cazuri (59 de copii).(tab.2)

3. Letalitatea nemijlocită în urma INC în I lot a fost în 6 cazuri (24% din letalitatea generală) și în lotul II a fost depistată în 12 cazuri (37,5% din letalitatea generală). Fiecare al 2-3-lea copil cu masa mai mică de 1500 gr decedează în urma INC (tab.2)

4. În structura INC nu este o diferență dintre loturi referitor la structura INC: pe primul loc este septicemia (50,6% vs 26,5%) (<0.001), pe locul II se află EUN (34,2% vs 33,8%) și pe locul III sunt pneumoniile nosocomiale (34,2% vs 22,0%).(tab.3)

5. Aproximativ 50% de diagnostice de septicemie au fost confirmate prin hemocultură (42,1% vs 49,1%). Comparativ cu anii precedenți când diagnosticul de septicemie a fost confirmat în doar 22,2% cazuri, se observă o creștere a cazurilor confirmate bacteriologic. (tab.3)

6. În ambele loturi agentul cauzal al INC sunt stafilococii coagulazo-negativ (*St. Epidermidis* și *St. saprofiticus*). În lotul I în 68,8% cazuri septicemia a fost cauzată de germeni gram-pozitivi (11 cazuri), iar în lotul II germenii gram-pozitivi au cauzat septicemie în 71,4% cazuri (15 cazuri), deci în ambele loturi pe primul loc este infecția gram-pozitivă. Pe locul II în ambele loturi germenii cauzali a INC au fost microorganismele gram negative (lotul I *Ac. Baumannii* cu o incidență de 22,7% (5 cazuri) pe când în lotul II *Kl. Pneumoniae* a cauzat septicemie în 3 cazuri (14,2%).(tab.4)

7. Studiul sensibilității în dinamică (2012-2014) a determinat o scădere a sensibilității la capbapaneme, aminoglicozide și glicopeptide a agenților cauzali ai septicemiei.(fig.3)

8. Pneumoniile nosocomiale în ambele loturi au avut o incidență de 34,2% (lot I) vs 27,1% - lot II), în ambele loturi pe primul loc ca factori cauzali sunt germenii gram-negativi 75% (*Kl. Pneumoniae*, *Ps. Aeruginosa*, *E. Coli*).(fig. 5).

9. Studiul sensibilității aspiratelor traheale arată o descreștere a sensibilității la carbapeneme, aminoglicozide (fig. 5). *Pseudomonas aeruginosa* din aspiratele traheale are o sensibilitate maximă de 80% la prepenem, *Klebsiela pneumoniae* din aspiratele traheale are sensibilitate maximă de 88,8% doar la prepenem.

10. Meningitele tardive au fost cauzate în 3 cazuri (43%) de *Kl. Pneumoniae* și *S. Epidermidis* și 1 caz de *Ac. Baumannii* (14%). Studiul sensibilității a determinat o sensibilitate de doar 75- 50% la Prepenem, Meropenem și Ticarcilin cu o rezistență, de la 100% la 85,7%, la cefalosporinele de generația III și aminoglicozide (fig.6).

11. Diagnosticul de EUN a fost stabilit fără o diferență în ambele loturi (34,2% vs 37,2%), în 20% cazuri (7 copii) a fost demonstrată că EUN a fost apărută pe fond de septicemie, preponderent fiind cauzate de germeni gram-negativi - 4 cazuri (*A. Baumannii*, *Kl. pneumoniae*) (tab 8)

12. În ambele loturi INC mărește durata spitalizării practic cu 2 săptămâni (lot I - 15,1 zile vs 12,3 zile – lot II), durata lungă de spitalizare la rândul său mărește riscul reinfectării repetate. (tab.1).

13. În lotul I utilizarea VAP-ului la copiii cu INC a fost cu 2,0 zile mai lungă, iar în lotul II cu 8,1 zile mai lungă comparativ cu copiii ce nu au realizat INC. Durata cateterismului vaselor periferice la copiii din loturile 1 și 2 care au realizat INC a fost în medie cu ~15 zile mai lungă, comparativ cu copiii ce nu au realizat INC.

Bibliografie

1. Stover BH, Shulman ST, Bratcher DF, et al. Nosocomial infection rates in US children's hospitals' neonatal and pediatric intensive care units. Am J Infect Control 2001; 29:152–157.

2. Hentschel J, Brungger B, Studi K, Muhlemann K. Prospective surveillance of nosocomial infections in a Swiss NICU: low risk of pneumonia on nasal continuous positive airway pressure? Infection 2005; 33:350–355.

3. Schwab F, Geffers C, Barwolff S, et al. Reducing neonatal nosocomial bloodstream infections through participation in a national surveillance system. J Hosp Infect 2007; 65:319–325.

4. Contreras-Cuellar GA, Leal-Castro AL, Prieto R, Carvajal-Hermida AL. Device-associated infections in a Colombian neonatal intensive care unit. Rev Salud Publica (Bogota) 2007; 9:439–447.

5. El-Nawawy AA, Abd El-Fattah MM, Metwally HA, et al. One year study of bacterial and fungal nosocomial infections among patients in pediatric intensive care unit (PICU) in Alexandria. J Trop Pediatr 2006; 52:185–191.

6. Balkhy HH, Cunningham G, Chew FK, et al. Hospital- and community-acquired infections: a point prevalence and risk factors survey in a tertiary care center in Saudi Arabia. Int J Infect Dis 2006; 10:326–333.

7. Couto RC, Carvalho EA, Pedrosa TM, et al. A 10-year prospective surveillance of nosocomial infections in neonatal intensive care units. Am J Infect Control 2007; 35:183–189.

8. Elward AM, Fraser VJ. Risk factors for nosocomial primary bloodstream infection in pediatric intensive care unit patients: a 2-year prospective cohort study. Infect Control Hosp Epidemiol 2006; 27:553–560.

9. Jaballah NB, Bouziri A, Mnif K, et al. Epidemiology of hospital-acquired bloodstream infections in a Tunisian pediatric intensive care unit: a 2-year prospective study. Am J Infect Control 2007; 35:613–618.

10. **Mireya UA, Marti PO, Xavier KV, et al.** Nosocomial infections in paediatric and neonatal intensive care units. *J Infect* 2007; 54:212–220.
11. **Raka L, Zoutman D, Mulliqi G, et al.** Prevalence of nosocomial infections in high-risk units in the University Clinical Center of Kosova. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:421–423.
12. **Perlman SE, Saiman L, Larson EL.** Risk factors for late-onset health-care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control* 2007; 35:177–182.
13. **Buckley J, Coffin SE, Lautenbach E, et al.** Outcome of *Escherichia coli* and/or *Klebsiella* bloodstream infection in children with central venous catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:1308–1310.
14. **Couto RC, Pedrosa TM, Tofani Cde P, Pedrosa ER.** Risk factors for nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:571–575.
15. **Tan LH, Hess B, Diaz LK, et al.** Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in neonates with critical congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2007; 17:196–201.
16. **Von Dolinger de Brito D, de Almeida Silva H, Jose Oliveira E, et al.** Effect of neonatal intensive care unit environment on the incidence of hospital-acquired infection in neonates. *J Hosp Infect* 2007; 65:314–318.
17. **Graham PL III, Della-Latta P, Wu F, et al.** The gastrointestinal tract serves as the reservoir for Gram-negative pathogens in very low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1153–1156.
18. **Foglia E, Meier MD, Elward A.** Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care unit patients. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20:409–425.
19. **Bizzarro MJ, Raskind C, Baltimore RS, Gallagher PG.** Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928–2003. *Pediatrics* 2005; 116:595–602.
20. **Hira V, Sluijter M, Estevo S, et al.** Clinical and molecular epidemiologic characteristics of coagulase-negative staphylococcal bloodstream infections in intensive care neonates. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:607–612.
21. **Apisarnthanarak A, Holzmann-Pazgal G, Hamvas A, et al.** Ventilator-associated pneumonia in extremely preterm neonates in a neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors, and outcomes. *Pediatrics* 2003; 112: 1283–1289.
22. **Huang YC, Chou YH, Su LH, et al.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and its association with infection among infants hospitalized in neonatal intensive care units. *Pediatrics* 2006; 118:469–474.
23. **Gerber SI, Jones RC, Scott MV, et al.** Management of outbreaks of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in the neonatal intensive care unit: a consensus statement. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27: 139–145.
24. **Ko KS, Park S, Peck KR, et al.** Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* spread by neonates transferred from primary obstetrics clinics to a tertiary care hospital in Korea. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:593–597.
25. **Sax H, Posfay-Barbe K, Harbarth S, et al.** Control of a cluster of community-associated, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in neonatology. *J Hosp Infect* 2006; 63:93–100.
26. **Behari P, Englund J, Alcasid G, et al.** Transmission of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to preterm infants through breast milk. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25:778–780.
27. Community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection among healthy newborns: Chicago and Los Angeles County, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:329–332.
28. **Denniston S, Riordan FA.** *Staphylococcus aureus* bacteraemia in children and neonates: a 10 year retrospective review. *J Infect* 2006; 53:387–393.
29. **Fortunov RM, Hulten KG, Hammerman WA, et al.** Evaluation and treatment of community-acquired *Staphylococcus aureus* infections in term and late-preterm previously healthy neonates. *Pediatrics* 2007; 120:937–945.
30. **Benjamin DK Jr, Stoll BJ, Fanaroff AA, et al.** Neonatal candidiasis among extremely low birth weight infants: risk factors, mortality rates, and neurodevelopmental outcomes at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2006; 117:84–92.
31. **Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W.** Invasive fungal infection in very low birth-weight infants: national prospective surveillance study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91:F188–F192.
32. **Clerihew L, Austin N, McGuire W.** Prophylactic systemic antifungal agents to prevent mortality and morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4):CD003850.
33. **Farmaki E, Evdoridou J, Pouliou T, et al.** Fungal colonization in the neonatal intensive care unit: risk factors, drug susceptibility, and association with invasive fungal infections. *Am J Perinatol* 2007; 24:127–135.
34. **Zaoutis TE, Heydon K, Localio R, et al.** Outcomes attributable to neonatal candidiasis. *Clin Infect Dis* 2007; 44:1187–1193.
35. **Fridkin SK, Kaufman D, Edwards JR, et al.** Changing incidence of *Candida* bloodstream infections among NICU patients in the United States: 1995–2004. *Pediatrics* 2006; 117:1680–1687.
36. **Clerihew L, Lamagni TL, Brocklehurst P, McGuire W.** *Candida parapsilosis* infection in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F127–F129.
37. **Jain A, Mondal R.** Prevalence and antimicrobial resistance pattern of extended spectrum beta-lactamase

producing *Klebsiella* spp isolated from cases of neonatal septicaemia. *Indian J Med Res* 2007; 125:89–94.

38. Mammina C, Di Carlo P, Cipolla D, et al. Surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacilli in a neonatal intensive care unit: prominent role of cross transmission. *Am J Infect Control* 2007; 35:222–230.

39. Crivaro V, Bagattini M, Salza MF, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase-producing *Serratia marcescens* and *Klebsiella pneumoniae* acquisition in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect* 2007; 67:135–141.

40. Gras-Le Guen C, Fournier S, Andre-Richet B, et al. Almond oil implicated in a *Staphylococcus capitis* outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2007; 27:713–717.

41. Ocelli P, Blanie M, Sanchez R, et al. Outbreak of staphylococcal bullous impetigo in a maternity ward linked to an asymptomatic healthcare worker. *J Hosp Infect* 2007; 67:264–270.

42. Mean M, Mallaret MR, Andriani P, et al. A neonatal specialist with recurrent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) carriage implicated in the transmission of MRSA to newborns. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:625–628.

43. Bertin ML, Vinski J, Schmitt S, et al. Outbreak of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization and infection in a neonatal intensive care unit epidemiologically linked to a healthcare worker with chronic otitis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006; 27:581–585.

44. Bertini G, Nicoletti P, Scopetti F, et al. *Staphylococcus aureus* epidemic in a neonatal nursery: a strategy of infection control. *Eur J Pediatr* 2006; 165: 530–555.

45. Cimolai N. Ocular methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in a newborn intensive care cohort. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:183–184.

46. McDonald JR, Carriker CM, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* outbreak in an intensive care nursery: potential for interinstitutional spread. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:678–683.

47. Shenoy S, Hegde A, Dominic SR, et al. An outbreak of extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit. *Indian J Pathol Microbiol* 2007; 50:669–670.

48. Chan PC, Huang LM, Lin HC, et al. Control of an outbreak of pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* colonization and infection in a neonatal intensive care unit. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2007; 28:423–429.

49. Perniola R, Faneschi ML, Manso E, et al. *Rhodotorula mucilaginosa* outbreak in neonatal intensive care unit: microbiological features, clinical presentation, and analysis of related variables. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:193–196.

50. van Asbeck EC, Huang YC, Markham AN, et al. *Candida parapsilosis* fungemia in neonates: genotyping results suggest healthcare workers hands as source,

and review of published studies. *Mycopathologia* 2007; 164:287–293.

51. Lee JK. Two outbreaks of *Burkholderia cepacia* nosocomial infection in a neonatal intensive care unit. *J Paediatr Child Health* 2008; 44:62–66.

52. Jhung MA, Sunenshine RH, Noble-Wang J, et al. A national outbreak of *Ralstonia mannitolilytica* associated with use of a contaminated oxygen delivery device among pediatric patients. *Pediatrics* 2007; 119:1061–1068.

53. Molina-Cabrillana J, Santana-Reyes C, Gonzalez-Garcia A, et al. Outbreak of *Achromobacter xylosoxidans* pseudobacteremia in a neonatal care unit related to contaminated chlorhexidine solution. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26:435–437.

54. Ray P, Sharma S, Agarwal RK, et al. First detection of G12 rotaviruses in newborns with neonatal rotavirus infection at All India Institute of Medical Sciences, New Delhi, India. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3824–3827.

55. Kusuhara K, Saito M, Sasaki Y, et al. An echovirus type 18 outbreak in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr* 2007 [Epub ahead of print].

56. Bhambhani V, Abraham J, Sahni M, et al. Outbreak of Coxsackie B4 arthritis among newborns and staff of a neonatal unit. *Trop Doct* 2007; 37:188–189.

57. Aly H, Herson V, Duncan A, et al. Is bloodstream infection preventable among premature infants? A tale of two cities. *Pediatrics* 2005; 115:1513–1518.

58. Lobo RD, Levin AS, Gomes LM, et al. Impact of an educational program and policy changes on decreasing catheter-associated bloodstream infections in a medical intensive care unit in Brazil. *Am J Infect Control* 2005; 33:83–87.

59. Pessoa-Silva CL, Hugonnet S, Pfister R, et al. Reduction of healthcare associated infection risk in neonates by successful hand hygiene promotion. *Pediatrics* 2007; 120:e382–e390.

60. Connell TG, Rele M, Cowley D, et al. How reliable is a negative blood culture result? Volume of blood submitted for culture in routine practice in a children's hospital. *Pediatrics* 2007; 119:891–896.

61. Manzoni P, Stolfi I, Pugini L, et al. A multicenter, randomized trial of prophylactic fluconazole in preterm neonates. *N Engl J Med* 2007; 356:2483–2495.

62. McCrossan BA, McHenry E, O'Neill F, et al. Selective fluconazole prophylaxis in high-risk babies to reduce invasive fungal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92:F454–F458.

63. Manzoni P, Arisio R, Mostert M, et al. Prophylactic fluconazole is effective in preventing fungal colonization and fungal systemic infections in preterm neonates: a single-center, 6-year, retrospective cohort study. *Pediatrics* 2006; 117:e22–e32.

64. Clerihew L, McGuire W. Antifungal prophylaxis for very-low-birth-weight infants: UK national survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007

- 65. Burwell LA, Kaufman D, Blakely J, et al.** Antifungal prophylaxis to prevent neonatal candidiasis: a survey of perinatal physician practices. *Pediatrics* 2006; 118:e1019–e1026.
- 66. Inglis GD, Jardine LA, Davies MW.** Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in neonates with umbilical artery catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004697.
- 67. Inglis GD, Jardine LA, Davies MW.** Prophylactic antibiotics to reduce morbidity and mortality in ventilated newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004338.
- 68. DeJonge M, Burchfield D, Bloom B, et al.** Clinical trial of safety and efficacy of INH-A21 for the prevention of nosocomial staphylococcal bloodstream infection in premature infants. *J Pediatr* 2007; 151:260–265.
- 69. Labenne M, Michaut F, Gouyon B, et al.** A population-based observational study of restrictive guidelines for antibiotic therapy in early-onset neonatal infections. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:593–599.
- 70. Gray JW.** Surveillance of infection in neonatal intensive care units. *Early Hum Dev* 2007; 83:157–163.
- 71. Gravel D, Matlow A, Ofner-Agostini M, et al.** A point prevalence survey of healthcare-associated infections in pediatric populations in major Canadian acute care hospitals. *Am J Infect Control* 2007; 35:157–162.
- 72. Hajdu A, Samodova OV, Carlsson TR, et al.** A point prevalence survey of hospital-acquired infections and antimicrobial use in a paediatric hospital in north-western Russia. *J Hosp Infect* 2007; 66:378–384.
- 73. Haas JP, Mendonca EA, Ross B, et al.** Use of computerized surveillance to detect nosocomial pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *Am J Infect Control* 2005; 33:439–443.
- 74. Walter Zingg, Klara M. Posfay-Barbeb and Didier Pittet.** Healthcare-associated infections in neonates; *Current Opinion in Infectious Diseases* 2008, 21:228–234
- 75. E. Leibovitz, et al.:** Sepsis at a neonatal intensive care unit: a four-year retrospective study (1989–1992). *Isr. J. Med. Sci.* 33:734 1997
- 76. Y. Bell, et al.:** Neonatal sepsis in Jamaican neonates. *Ann. Trop. Paediatr.* 25:293-296 2005
- 77. C.L. Pessoa-Silva, et al.:** Extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal intensive care unit: risk factors for infection and colonization. *J. Hosp. Infect.* 53:198 2003
- 78. E. Roilides, et al.:** Septicemia due to multiresistant *Klebsiella pneumoniae* in a neonatal unit: a case-control study. *Am. J. Perinatol.* 17:35 2000
- 79. P.W. Stone, et al.:** Attributable costs and length of stay of an extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* outbreak in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 24:601 2003
- 80. D. Greenberg, et al.:** A prospective study of neonatal sepsis and meningitis in Southern Israel. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 16:768 1997
- 81. M.G. Karlowicz, E.S. Buescher, A.E. Surka:** Fulminant late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit, 1988–1997, and the impact of avoiding empiric vancomycin therapy. *Pediatrics.* 106:1387 2000.

Diana Madan, V. Petrov, I. Opalco, Maria Manceva, V. Pădure
SEMNIFICAȚIA MARKERILOR PREDICTIVI ÎN DIAGNOSTICUL NAȘTERILOR PREMATURE

IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific Obstetrică,

(director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF PREDICTIVE MARKERS IN THE DIAGNOSIS OF PREMATURE BIRTHS.

РЕЗЮМЕ

Introducere: Nașterea prematură rămâne a fi o problemă majoră în obstetrica contemporană, deoarece influențează considerabil asupra indicilor morbidității și mortalității infantile. Identificarea gravidelor ce au risc crescut de naștere prematură este un imperativ. Aplicarea intervențiilor antenatale corespunzătoare în aceste cazuri reduce morbiditatea și mortalitatea perinatală [1, 2].

Prezența fibronectinei fetale și a factorului de creștere asemănător insulinei - proteinei -1 (IGFBP-1) în secrețiile cervico-vaginale s-au dovedit a fi instrumente valoroase în predicția de naștere spontană pre-

matură [3, 4, 5].

Studiul efectuat de către Kekki M. [6] a demonstrat că rezultatele obținute în urma aprecierii proteinei cervicale IGFBP-1 la gravidele cu suspjecție de naștere prematură pot fi utilizate în diagnosticul și tratamentul femeilor însărcinate cu risc de naștere prematură .

Pasternoster și colab. [7] au comparat eficacitatea testului factorului de creștere asemănător insulinei - proteinei - 1 vs fibronectinei fetale vaginale în estimarea nașterii premature. Cercetătorii au ajuns la concluzia că ambele teste: aprecierea pIGFBP-1 și determinarea fibronectinei fetale vaginale, sunt eficiente

în predicția nașterii premature la pacientele ce prezintă semne sau simptome de travaliu prematur.

Scopul acestui studiu este aprecierea eficacității testelor rapide: fibronectinei fetale vaginale și a factorului de creștere asemănător insulinei – proteinei - 1 (IGFBP-1) în diferite termene de gestație la gravidele asimptomatice și simptomatice pentru determinarea riscului de naștere prematură.

Obiectivele:

1. Determinarea valorii predictive a testului fibronectinei fetale vaginale la pacientele cu iminență de naștere prematură.

2. Aprecierea valorii predictive a factorului de creștere asemănător insulinei - proteinei - 1 (IGFBP-1) la pacientele cu iminență de naștere prematură.

3. Determinarea informativității măsurării transvaginale a lungimii colului uterin în estimarea riscului de naștere prematură în combinație cu utilizarea testelor biochimice predictive.

4. Evaluarea eficacității clinice și acurateței efectuării testelor fibronectinei fetale vaginale și a factorului de creștere asemănător insulinei-proteinei -1 în estimarea riscului de naștere prematură.

Materiale și metode: Au fost investigate 75 gravide cărora s-a determinat riscul de naștere prematură pentru aprecierea eficacității testelor biochimice rapide. Gravidele s-au adresat în secția de internare a maternității cu acuze la unul sau mai multe semne/simptome de iminență a travaliului prematur și au fost evaluate rapid conform algoritmului utilizării testelor rapide a factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - 1 (IGFBP-1) și fibronectinei fetale (fFN).

Criterii de includere în studiu au fost sarcina monofetală la termenul de 24⁺⁰-34⁺⁰ s.a cu acuze la unul sau mai multe semne/simptome de iminență a travaliului prematur, cum ar fi: contracții uterine regulate > 6 pe h, presiunea pelviană, durerea lombară, punga amniotică intactă, dilatarea de col uterin < 3 cm.

Drept criterii de excludere au servit gravidele cu sarcină multiplă, vârsta gestațională estimată < 24⁺⁰ de săptămâni sau > 34⁺⁰ de săptămâni complete, rupea prematură de membrane, cerclajul pe colul uterin, dilatarea cervicală ≥ 3 cm, placenta praevia, corioamniotita, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, anomalii de dezvoltare a fătului, sângerări vaginale active, examenul vaginal sau actul sexual în ultimele 24 de ore (excepție - factorului asemănător creșterii insulinei - proteinei - 1 (IGFBP-1)).

Metodologia efectuării testării fibronectinei fetale vaginale și a factorului asemănător creșterii insulinei - proteinei-1 (IGFBP-1).

Au fost colectate probele la examenul per speculum folosind tamponul testelor. Examenul per speculum trebuie efectuat înainte de ecografia endovaginală și examenul vaginal, fără utilizarea de lubrifianți (acestea toate pot influența rezultatul). Dacă unul dintre examenele de mai sus au avut loc, așteptați 24

de ore și apoi efectuați testul. Fiecare pacientă a fost examinată per speculum și cu ajutorul unui tampon prin mișcări rotative timp de 10-15 secunde s-au colectat secrețiile cervicovaginale din endocervix și din fornixul vaginal posterior. Ulterior, tamponul a fost plasat în tubul de testare și agitat cu soluție din bufer aproximativ 15 secunde. Apoi tamponul a fost retras, iar dipstickul a fost introdus în tub. Capătul extern al dipstickului a fost ținut în soluție până când a intrat lichidul în zona de reacție. După 20 secunde testul a fost extras și plasat pe o suprafață în poziție orizontală. Un rezultat pozitiv apare în 2-5 min ca două linii albastre pe dipstick și un rezultat negativ ca o singură linie albastră. În cazul în care nu este vizualizată nici o linie, atunci testul nu a funcționat corect. Testele fals pozitive pot fi cauzate de:

- Examenul digital înainte de colectarea probei.
- Prezența unei cantități minime de sânge în probă (fFN este prezent în plasmă).
- Prezența de lichid amniotic în probă (lichidul amniotic conține un nivel ridicat de fFN).
- Act sexual în ultimele 24 de ore (fFN este prezent în lichidul seminal),
- Rezultatul testului negativ indică faptul că nașterea nu va avea loc în termen de 7-14 zile (> 95% precizie).

Metodologia măsurării lungimii colului uterin prin ecografia endovaginală

O intervenție diagnostică adjuvantă în determinismul nașterii premature este aprecierea ultrasonografică a lungimii colului uterin. Determinarea acestui criteriu independent nu are valoare diagnostică vădită, dar în combinație cu testele imunocromatografice rapide de predicție poate facilita triajul gravidelor cu risc de naștere prematură. Colul uterin poate fi măsurat prin examen ecografic transabdominal, translabial și endovaginal. Fiecare tehnică are avantaje și dezavantaje, cu toate acestea, după datele literaturii de specialitate, evaluarea endovaginală a colului uterin este mai veridică. Ultrasonografia endovaginală (UEV) este obiectivă și acceptabilă pentru pacienți. La metoda transabdominală, colul uterin nu poate fi vizualizat în circa 50% din cazuri, cu excepția cazului când, vezica urinară este plină, însă vezica plină majorează semnificativ lungimea colului uterin. Modificările colului uterin, cum ar fi dilatarea canalului cervical intern cu prolabarea de membrane, pot fi cu ușurință apreciate prin UEV, dar nu prin examinare digitală. Înainte de determinarea lungimii colului uterin transvaginal, în primul rând, pacienta ar trebui să fie cu vezica urinară goală și culcată în poziție decubit dorsal. Vezica urinară plină poate modifica forma colului uterin și dimensiunile canalului cervical, în unele cazuri, poate împiedica depistarea incompetenței cervicale. Sonda vaginală trebuie să fie plasată în fornixul anterior, fără presiune. În cazul în care se exercită o presiune cu sonda asupra colului uterin, se

poate ascunde incompetența cervicală. Orientarea inițială este stabilită prin vizualizarea în plan sagital a colului uterin. Canalul cervical ar trebui să apară ca un canal hipoecogenic. Joncțiunea dintre membrana amniotică și canalul cervical este numită orificiul intern. Orificiul extern este situat la capătul inferior al colului uterin. Lungimea colului uterin (CL) este definită ca distanța dintre orificiul intern și cel extern, de-a lungul canalului endocervical.

Rezultate și discuții:

Rolul aprecierii fibronectinei fetale cervicale în conduita pacientelor cu risc de naștere prematură

Din grupul de paciente (n=75) incluse în studiu, primipare erau 36 de gravide (48%), secundipare - 24 cazuri (32%) și 15 (20%) gravide au fost internate cu a treia sarcină. Anamneză obstetricală complicată cu avorturi spontane și nașteri premature s-a înregistrat la 15 femei, ceea ce constituie 20%. Vârsta medie a gravidelor participante în studiu a fost 26±2 ani.

Pentru a determina legătura dintre termenul de gestație și simptomatologia iminenței nașterii premature, precum și paritatea gravidelor din lotul de studiu, ne-am propus să divizăm femeile supuse testării conform vârstei de gestație: 24⁺⁰- 28⁺⁶ și respectiv 29⁺⁰- 34⁺⁰ săptămâni amenoree. Conform acestei divizări, au fost 22 gravide (29,33%) cu termenul cuprins între 24⁺⁰-28⁺⁶ săptămâni și 53 gravide (70,64%) între 28 - 34 săptămâni.

Aprecierea fibronectinei fetale cervicale s-a efectuat la 45 gravide, ceea ce a constituit 60%. Fibronectina fetală a fost pozitivă în 17,77% și negativă în 82,22%. Rezultat pozitiv s-a determinat doar la o singură pacientă (2,2%) din 14 gravide (31,1%), cu termenul de gestație cuprins între 24⁺⁰-28⁺⁶, iar testul negativ s-a atestat la 13 paciente (28,9%). La 7 cazuri (15,55%) din 31 de paciente cu termenul de gestație 29⁺⁰-33⁺⁶ rezultatul testării fFN a fost pozitiv și la 24 femei cu același termen de gestație rezultatul a fost negativ (53,33%) (tab. 1).

Tabelul 1

Repartizarea gravidelor conform termenului de gestație

n=45	n	%	fFN n=45				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
24 ⁺⁰ -28 ⁺⁶	14	31,1	1	2,2	13	28,9	p=0.0011
29 ⁺⁰ -33 ⁺⁶	31	68,9	7	15,55	24	53,33	p<0.001

Din grupul pacientelor incluse în studiu, 10 (22,2%) au prezentat simptomatologie concludentă pentru iminența de naștere prematură manifestată prin

contracții uterine (4 în 30 minute), iar 35 (77,7%) dintre acestea au fost asimptomatice (tab. 2).

Tabelul 2

Asocierea între simptomatologie și rezultatele testelor

n=45	n	%	fFN(n=45)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
Simptomatice	10	22,22	6	60	4	40	p=0.6563*
Asimptomatice	35	77,77	2	5,71	33	94,3	p<0.0001

*p>0.05

Evaluând rezultatele obținute, am stabilit că în grupul gravidelor simptomatice, în 6 (60%) cazuri s-a înregistrat test pozitiv la fibronectina fetală și în 4 (40%) cazuri rezultat negativ. În grupul gravidelor asimptomatice a prevalat rezultatul negativ al testelor - 33 (94,3%) la fibronectina fetală, și respectiv în 2 cazuri (5,71%) rezultatul a fost pozitiv.

În baza datelor disponibile, s-a dovedit a fi utilă testarea fFN la femeile cu simptome de travaliu pre-

mat, pentru a identifica gravidele cu un risc redus de naștere prematură care aveau valori negative, evitându-se astfel intervenții inutile.

Tuturor gravidelor internate cu iminență de naștere prematură li s-a efectuat un examen ultrasonografic cu determinarea lungimii colului uterin endovaginal (CL). Relația dintre lungimea colului uterin și rezultatul testului este prezentată în tab. 3.

Tabelul 3

Relația dintre CL și rezultatul testului fFN

n=45	n	%	fFN (n=45)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
CL ≤ 25 mm	16	35,6	6	37,5	10	62,5	p=0.2890*
CL > 25 mm	29	64,4	2	6,9	27	93,1	p<0.0001

*p>0.05

În cazul gravidelor cărora le-a fost determinată fibronectina fetală cervicală, lungimea colului uterin ≤ 25 mm s-a observat în 16 (35,6%) cazuri, iar în 29 (64,4%) cazuri acest parametru a fost mai mare de 25 mm.

Printre gravidele diagnosticate cu scurtarea colului uterin ($CL \leq 25$ mm), în 6 (13,3%) prezentau un test pozitiv la fibronectina fetală, iar în 10 (22,22%) cazuri – un test negativ. La gravidele cu $CL > 25$ mm rezultat pozitiv al dozării fibronectinei fetale s-a atestat la 2 (4,44%), iar în 27 (60%) cazuri rezultatul testului s-a dovedit a fi negativ.

Combinarea acestor metode, cum sunt măsurarea a lungimii colului uterin transvaginală ultrasonografică și aprecierea fibronectinei fetale cervicale, îmbunătățește rezultatele prognosticului în comparație cu folosirea fiecărei metode în parte, căci 4 paciente dintre cele 6 cu testul fFN pozitiv au născut < 7 zile

de la momentul efectuării testării. Rezultatele obținute au arătat că gravidele cu lungimea colului uterin < 25 mm au avut risc spontan de naștere prematură. Determinarea fibronectinei fetale doar la pacientele ecografic selectate ar reduce utilizarea numărului de teste pentru fibronectina fetală cervicală

Influența aprecierii calitative a factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - 1 în utilizarea tratamentului tocolitic și steroid argumentat la gravidele cu iminență de naștere prematură

Din grupul de paciente ($n=75$) incluse în studiu, la 68 (98,66%) s-a determinat factorul asemănător creșterii insulinei – proteinei-1 (IGFBP-1) în secrețiile cervicale. 18 (26,5%) gravide din cele cărora li s-a determinat acest factor aveau termenul de gestație $24^{+0}-28^{+6}$ s.a.. Numărul gravidelor participante în studiu cu termenul de gestație între $29^{+0} - 33^{+6}$ săptămâni amenoree erau 50, ceea ce constituie 73,5% (tab. 4).

Tabelul 4

Repartizarea gravidelor conform termenului de gestație

n=68	n	%	IGFBP-1 (n=68)				p=0.0002 Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
$24^{+0}-28^{+6}$	18	26,5	3	4,41	15	20,05	p<0.001
$29^{+0}-33^{+6}$	50	73,5	10	14,7	40	58,82	p<0.0001

Rezultatele testării factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - 1 (IGFBP-1) în secrețiile cervicale au fost pozitiv în 19,11% și negativ în 80,88%. Rezultat pozitiv s-a apreciat la 3 paciente (4,41%), și test negativ la 15 paciente (20,05%) din numărul cu termenul de gestație cuprins între $24^{+0} - 28^{+6}$ s.a. În

10 cazuri (14,7%) din 50 de paciente cu termenul de gestație $29^{+0}-33^{+6}$ s.a. rezultatul testării factorului asemănător creșterii insulinei proteinei-1 a fost pozitiv și la 40 negativ (58,82%). Rezultatele obținute au avut semnificație statistică, $p<0.001$ și respectiv $p<0.0001$ (tab. 5).

Tabelul 5

Asocierea dintre simptomatologie și rezultatele testelor

n=68	n	%	IGFBP-1(n=68)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
Simptomatice	15	22,05	12	80,0	3	20,0	p=0.0028**
Asimptomatice	53	77,95	1	1,9	52	98,1	p<0.0001

**p<0.05

Rezultate pozitive ale testului în rândul gravidelor simptomatice s-au obținut în 12 cazuri de apreciere a IGFBP-1, ceea ce constituie 80,0%, și respectiv în 3 cazuri markerul biochimic a fost calificat ca negativ

(20,0%). În grupul pacientelor asimptomatice, 52 de paciente (98,1%) au avut rezultat negativ al testului și numai într-un singur caz s-a determinat rezultat pozitiv (1,9%), cu semnificație statistică ($p<0.0001$) tab. 6.

Tabelul 6

Relația dintre CL și rezultatele testelor IGFBP-1

n=68	n	%	IGFBP-1 (n=68)				Veridicitatea (p)
			+		-		
			n	%	n	%	
$CL \leq 25$ mm	24	35,3	10	41,7	14	58,3	p=0.3868*
$CL > 25$ mm	44	64,7	3	6,8	41	93,2	p<0.0001

*p>0.05

În cazul determinării ultrasonografice a scurtării colului uterin ($CL \leq 25$ mm) la aprecierea factorului asemănător insulinei – protein - 1 am obținut teste pozitive în 10 (14,7%) cazuri și respectiv rezultat negativ al testului în 14 (20,6%) cazuri. La gravidele cu $CL > 25$ mm rezultat pozitiv al dozării IGFBP-1 s-a obținut la 3 (6,8%), iar în 93,2% rezultatul testului s-a dovedit a fi negativ cu o semnificație statistică de $p < 0.0001$ (tab. 6).

Valoarea predictivă a testelor (datele proprii vs de datele din literatura de specialitate)

În 58 (77,33%) de cazuri a fost aleasă o conduită corectă și argumentată a gravidelor incluse în studiu după cum urmează: 11 gravide au fost externate ca

urmare a rezultatului negativ al testelor de predicție efectuate în secția de triaj având o cotă de 14,7%, la 26 paciente lungimea colului uterin a constituit ≤ 25 mm, ceea ce reprezintă 34,7 %, testarea la fibronectina fetală vaginală a fost pozitivă la 8 (10,7%) gravide și în 13 (17,3%) cazuri testul IGFBP-1 a fost interpretat ca pozitiv. Restul 17 (22,66%) cazuri au primit terapie corticosteroidă și tocolitică neargumentată (fig. 1).

Ținem să menționăm că datorită triajului riguros al gravidelor cu risc de prematuritate și efectuării testelor de dozare a fibronectinei fetale și a factorului asemănător insulinei - proteinei - 1 până la internare în staționar, 11 (14,66%) dintre acestea au evitat a fi internate și respectiv n-au fost supuse unui tratament inutil.

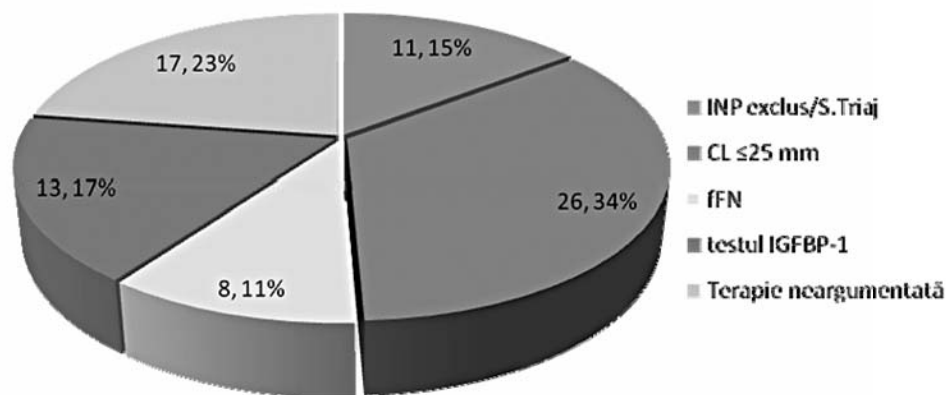


Fig. 1. Conduita gravidelor cu iminență de naștere prematură

Analizând rezultatele obținute în urma dozării fibronectinei fetale și a factorului asemănător insulinei – proteinei - 1 conform formulelor statistice prestabilite am calculat pentru fiecare test în parte valoarea ca instrument diagnostic. Sensibilitatea, specificitatea,

valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă pentru testul IGFBP-1 au fost respectiv 80, 98, 92 și 94%, iar pentru testul fibronectina fetală vaginală 60, 94, 75 și 95%. Datele obținute sunt prezentate în tabelul 7.

Tabelul 7

Informativitatea metodei

IGFBP-1 pozitiv n=13		fFN pozitiv n=8	
≤ 37 s.a.	n =5 (7,5%)	≤ 37 s.a.	n =4 (8,9%)
≥ 37 s.a.	n =8 (11,8%)	≥ 37 s.a.	n =4 (8,9%)
IGFBP-1 negativ n=55		fFN negativ n=37	
≤ 37 s.a.	n=0	≤ 37 s.a.	n=0
≥ 37 s.a.	n=55 (80,9%)	≥ 37 s.a.	n=37 (82,2%)
Sensibilitatea (Sn)	80%	Sensibilitatea (Sn)	60%
Specificitatea (Sp)	98%	Specificitatea (Sp)	94%
Valoarea predictivă pozitivă (PPV)	92%	Valoarea predictivă pozitivă (PPV)	75%
Valoarea predictivă negativă (NPV)	94%	Valoarea predictivă negativă (NPV)	89%

Posternoster și colab. [7] au raportat de asemenea, cu privire la sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă, pentru ambele teste în prezicerea nașterii în

termen de 48 de ore, 7 zile și 14 zile. Intervalul de timp de 48 de ore a fost ales pentru că este considerat „Perioada crucială pentru finalizarea tratamentului cu corticosteroizi”. Cu toate că ambele teste

au avut valoare predictivă negativă ridicată pentru naștere în timp de 48 de ore, 7 zile și 14 zile, testul IGFBP-1 a avut valori ușor mai ridicate decât testul fFN (100%, 92%, 92% și 97%, 89%, 89%, respectiv). Pe baza rezultatelor lor, cercetătorii au ajuns la concluzia că ambele teste - aprecierea pIGFBP-1 și determinarea fibronectinei fetale vaginale - sunt eficiente în predicția nașterii premature la pacientele ce prezintă semne sau simptome de travaliu prematur. Cu certitudine putem menționa că valoarea ca instrument diagnostic a fiecărui test este apropiată de datele oferite de literatura de specialitate. Testul fFN are neajunsuri fiind destul de scump, de aceea este susținută alternativa mai ieftină a testului factorului asemănător creșterii insulinei - protein-1. Testul pIGFBP-1 are valoare predictivă negativă mai mare în estimarea riscului de naștere până la 48 de ore, fapt confirmat și de rezultatele noastre.

Odată cu implementarea testelor predictive de diagnostic s-a ameliorat considerabil procesul de diagnostic al riscului de prematuritate, datorită combinării lor cu biometria cervicală endovaginală. Inițial diagnosticul de iminență de naștere prematură era stabilit doar în baza datelor clinice, cum ar fi: dureri lomboabdominale de tip contracții uterine, senzație de presiune pelviană, dureri lombare și/sau eliminări seroase din căile genitale. Totodată, gravidele internate cu iminență de naștere prematură erau examinate prin examen ecografic endovaginal, cu aprecierea lungimii colului uterin. Menționăm că biometria cervicală endovaginală nu era privită ca un criteriu de diagnostic al iminenței de naștere prematură, ci determina insuficiența istmico-cervicală.

Odată internate în staționar, gravidelor li se administra terapie tocolitică și terapie corticosteroidiană, cu scop de profilaxie a sindromului de detresă respiratorie al nou-născutului. Tocoliza era efectuată pe toată perioada aflării în staționar.

Vom remarca, că aceste teste ridică diagnosticarea prematurității cu o treaptă mai sus, confirmată de:

- Confortul psiho-emoțional al gravidei pe parcursul testării,
- Rapiditatea răspunsului
- Precizia înaltă a rezultatului testului
- Valoarea predictivă negativă înaltă a testului.

Pe lângă avantajele enumerate mai sus ale testelor predictive, implementarea acestora permite de a efectua un triaj riguros al gravidelor ce se adresează cu simptome adresate clinice de iminență de naștere prematură.

În urma triajului și efectuării acestor teste la momentul adresării a fost posibil de grupat aceste paciente și de abordat o conduită individuală:

- Simptomatologia concludentă în asociere cu rezultate pozitive ale testelor predictive au impus internarea gravidei în staționar cu instituirea terapiei tocolitice și corticosteroidiene, doar că, prin comparație

cu anii precedenți, tocoliza este administrată doar pe perioada corticoterapiei.

- Simptomatologia subiectivă prezentată de către gravidă în asociere cu rezultate negative ne-a permis să consiliem femeia, aceasta fiind lăsată la domiciliu cu recomandări pentru a reveni în cazul în care simptomele se agravează.

Conform studiilor efectuate, utilizarea rezultatelor negative ale acestor markeri în stabilirea deciziei medicale de a nu interna în spital pacientele cu suspiciune de naștere prematură este cost-eficientă prevenind spitalizările și administrările de tocolitice nenesesare. Testând aceste gravide, se economisesc banii pentru tratament și permite gravidelor să-și urmeze stilul lor de viață obișnuit. Dacă fibronectina fetală cervicală este negativă, femeia poate aștepta prelungirea sarcinii, pentru următoarele 7-14 zile, fără intervenție. Externarea gravidelor se face cu recomandări pentru a reveni în cazul în care simptomele se vor agrava. Supravegherea poate include o ecografie endovaginală pentru a evalua lungimea colului uterin (dacă lungimea colului uterin este > 2,5 cm nașterea nu va avea loc înainte de termen) și cu o reevaluare clinico-simp-tomatică la 7-14 zile.

Folosirea în practică a markerilor predictivi (IGFBP-1 și a fibronectinei fetale vaginale calitative) ne permite de a evita spitalizarea neargumentată cu tratamentul îndelungat la gravide și de a micșora costul cazului asigurat de la 1785 la 221 lei, pe contul implementării acestor teste expres diagnostice în secția de triaj a IMȘC. Determinarea fibronectinei fetale și a factorului asemănător creșterii insulinei - proteinei - I doar la pacientele ecografic selectate ar reduce numărul de teste utilizate.

Valoarea prognostică negativă înaltă a testelor poate fi utilizată în evitarea implicării asistenței medicale inutile și ar influența perioada spitalizării prin reducerea cheltuielilor serviciilor medicale la pacientele cu semne de iminență de naștere prematură.

Concluzii:

- Implementarea testelor predictive de diagnostic (factorului de creștere asemănător insulinei- proteinei - I (IGFBP-1) și a fibronectinei fetale vaginale calitative) are un aport considerabil în procesul de diagnostic al riscului de prematuritate, datorită combinării lor cu biometria cervicală transvaginală, ceea ce va permite evitarea spitalizării neargumentate.

- Determinarea fibronectinei fetale și a factorului asemănător creșterii insulinei – proteinei - I (IGFBP-1) doar la pacientele ecografic selectate ar reduce utilizarea numărului de teste.

- Ambele teste (aprecierea pIGFBP-1 și determinarea fibronectinei fetale vaginale) sunt eficiente în predicția nașterii premature, având sensibilitatea, specificitatea, valoarea predictivă pozitivă și valoarea predictivă negativă 80, 98, 92 și 94%, respectiv pentru fibronectina fetală vaginală 60, 94, 75 și 95%.

Bibliografie:

1. **Goldenberg RL** The management of preterm labor. *Am Coll Obstet Gynecol* (2002) 100:1020–1035
2. **Goldenberg RL, Goepfert AR, Ramsey PS.** Biochemical markers for the prediction of preterm birth, *Am J Obstet Gynecol*, 2005;192:S36–46.
3. **Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, Berkowitz G, Alvarez M.** The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798–804.
4. **Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman DS, SchiV E, Sivan E.** Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol* (2005) 22(6):305–309.
5. **Tekesin I, Marek S, Hellmeyer L, Reitz D, Schmidt S.** Assessment of rapid fetal fibronectin in predicting preterm delivery. *Obstet Gynecol* (2005) 105:280–284
6. **Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen E-M.** Insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001, 80:546–551.
7. **Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battaglini G, Dell'Avanzo M, Nicolini.** Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol* (2007) 86:151–155.
8. **Vogel I, Thorsen P, Curry A, Sandager P, Uldbjerg N.** Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2005) 84:516–525
9. **Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL.** Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2003) 82:687–704
10. **Murphy K, Aghajafari F, Hannah M.** Antenatal corticosteroids for preterm birth, *Semin Perinatol*, 2001;25:341-7
11. **Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscü E.** Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest* (2007) 64(2):109–116.
12. **Akerca F, Kazandi M, Sendag F, Cirpan T, Mgoyi L, Terek MC.** Value of cervical insulin-like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med* 2004, 49(5):368–372
13. **Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS.** Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ*, 2002
14. **Lembert A, Eroglu D, Ergin T, Kuscü E, Zeyneloglu H, Batioglu S, Haberal.** A New rapid bedside test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002, 81:706–712
15. **Riboni F, Paternoster DM, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, Surico N, Nicolini U.** Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009, 34:437–440
16. **Bittar RE, De Fonseca EB, De Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M.** Prediction of preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol* (2007) 29:562–567



© Zinaida Sârbu

Zinaida Sârbu

INSUFICIENȚA OVARIANĂ PREMATURĂ: CONTROVERSE ÎN TRATAMENT.

*USMF "Nicolae Testemițanu", Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(șef catedră – prof. univ., dr. hab. Olga Cernețchii).*

SUMMARY

PREMATURE OVARIAN FAILURE: CONTROVERSY'S TO TREATMENT.

Key words: POF, RHT, COC, T,

Background: *In our country the age at which menopause starts is 49-55 years old in average. Premature ovarian failure (POF) is a clinical syndrome, with typical sign, like episodic or stabile amenorrhoea in women younger than 40 y.o. The goal of the study was to develop proper management for POF patients.*

Methods: *91 women with POF were included in the study. A special questionnaire was designed and used for the collection of the individual medical history details. The record included: age at first visit; live anamnesis, somatic and*

gynaecological anamnesis, weight and body mass index; presence/absence of feature of the metabolic syndrome (MS) according to World Health Organization (WHO) criteria; Kupperman index. All patients have been evaluated using physical data, as well as instrumental examination - ultrasound examination; histological investigation; roentgenography of „seli turcica”; mamography and hormonal profiles, including serum concentrations of LH; FSH; E₂, T, Prl, TSH. The obtained data has been assessed through descriptive statistics method, with average and standard deviation and confidence interval 95%.

Results: The particularities of the POF treatment differed, depending on the age at which POF appeared. If it happened at the reproductive age, than HRT was preferential, with dosage corresponding to the early follicular phase Estradiol valerate – 2 mg+ progestins. The OC for this group was not most appropriate. After 5 years of HRT treatment the switch was considered, taking into account clinical and hormonal status. One option was HRT medication with Estradiol Vaelrate 1 mg+ progesterone 10 mg. After reaching the age of the physiological menopause (52-54 y.o in Moldova) the treatment was done with HRT medication with Estradiolvalerate 1 mg+ progesterone 5 mg. The selected progestin depended on the hormonal status and phenotype of the woman. The clinical symptoms of the menopause have disappeared after 3 months of HRT treatment. During following 11 years of treatment there was no case reported on osteoporosis, coronary heart disease, depression, and other late POF symptoms. While in the group of patients, who did not follow HRT treatment (8 women had diet with very high input of soy products) the POF symptoms persisted, and in few years late and severe menopausal symptoms have appeared.

Conclusions: The results of our study proved that in time initiation of the treatment with properly selected HRT in women with POF improve their quality of life. These patients are to be in the gynaecologist-endocrinologist supervision and monitoring. The specialist requires enough knowledge and also psychological counselling abilities.

РЕЗЮМЕ

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ: ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: ПНЯ, ЗГТ, ЭВ, Т, П.

Актуальности: В нашей стране физиологическая менопауза наступает в возрасте 49-55 лет. Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) — клинический синдром, типичным проявлением которого является эпизодическая или стабильная аменорея у женщин моложе 40 лет. Цель данного исследования определить принципы лечения пациенток с ПНЯ.

Методы: В исследование были включены 91 пациентка с ПНЯ. Был проведен сбор анамнеза по разработанной анкете, включающей данные относительно соматического, гинекологического статуса, сопутствующей патологии (генитальной и экстрагенитальной), соматических и психологических симптомов менопаузы согласно критериям ВОЗ, их влияния на качество жизни анкетированных и определение индекса Кирперман. Была проведена оценка физических, инструментальных (УЗИ, рентгенографии турецкого седла, маммографии) и лабораторных данных (гормональных, биохимических и др.). Полученные данные были обработаны методами описательной статистики в виде среднего и стандартного отклонения и уровня доверительного интервала (уровень доверия 95%) .

Результаты: Особенности выбора лечения пациенток исследуемой группы зависели от возраста наступления ПНЯ. Если синдром наступил у женщин репродуктивного возраста, предпочтительно назначать препараты ЗГТ, соответствующие ранней фолликулярной фазе (ЭВ(эстрадиол валерат) 2 мг + Прогестины) на протяжении 5 лет, а не комбинированные гормональные контрацептивы. После чего, в зависимости от клинического статуса и гормонального фона, возможен переход на препараты ЗГТ содержащие ЭВ 1 мг+ П(прогестерон) 10 мг. После наступления возраста физиологической менопаузы (в Молдове в среднем это 52-54 года) назначают препараты ЗГТ содержащие ЭВ 1 мг+ П(прогестерон) 5 мг. Выбор прогестина зависел от гормонального статуса и фенотипа пациенток. Клинические симптомы менопаузы, полностью исчезли через 3 месяца от начала лечения препаратами ЗГТ и на протяжении 11 лет лечения и наблюдения у пациенток обследуемой группы не отмечались остеопороз, ИБС, депрессии и другие поздние симптомы ПНЯ. В то время как у пациенток, отказавшихся от ЗГТ (8 женщин находились на диете богатой соей) симптомы ПНЯ остались, а через несколько лет появились тяжелые поздние менопаузальные симптомы.

Выводы: Результаты нашего исследования доказали, что вовремя назначенные и правильно подобранные препараты ЗГТ улучшают качество жизни пациенток с ПНЯ. Подобные пациентки должны наблюдаться у гинеколога-эндокринолога, обладающего необходимыми знаниями и владеющими психотерапевтическими навыками.

Intoducere. Menstruația, maternitatea și menopauza sunt atribuite către evenimentele principale în viața unei femei. Dereglările cronologice în instalarea menarhei sau a insuficienței ovariene premature conduc în

mod direct la formarea unui simptomocomplex, unde în procesul patologic se implică nu numai organele reproductive ale femeii, dar și sistemele care sunt influențate de schimbările nivelului de hormoni sexuali.

Actualmente, toate aceste stări estrogen-deficitare (nivelul E₂ în sânge 80 pmol/l și mai jos), în funcție de nivelul afectării sistemului reproductiv, sunt divizate în dereglări centrale și ovariene.

În insuficiența ovariană prematură (IOP), ovarele, care sunt unice la femeie, își finalizează funcția cu mult înainte decât sunt programate genetic.

Conform datelor literaturii de specialitate termenul de IOP (sinonime: ovare cașexice; ovare rezistente; menopauză prematură) este definit ca, un sindrom care apare la femeie mai devreme de 40 ani, manifestându-se prin amenoree secundară, semne caracteristice hipoestrogeniei și infertilitate pe fundalul unui nivel înalt de gonadotrofine [4,8,10,18,22,24].

Vârsta dispariției menstruației, care este criteriul important în stabilirea diagnosticului de IOP, este pe larg discutată astăzi la multe congrese și simpozioane internaționale, variind între 35-43 ani [4,8,10,18,22,24].

Totodată, frecvența IOP, variază în opinia a diferitor autori, constituind nivelul de la 1-3% până la 10% în populația de femei. În baza studiilor inițiale IOP se aprecia ca o stare ireversibilă [1,5,10,24,25]. Astfel, G.Jones și M. de Morales-Ruehsen în 1969 a descris 3 paciente cu amenoree secundară, infertilitate, nivel înalt de gonadotrofine și aparat folicular ovarian păstrat, la care foarte rar apăreau menstruații, denumind această dereglare ca sindromul ovarelor rezistente sau sindromul Savadj (numele uneia din paciente).

C.O'Herlity a propus pentru aceste forme clinice termenul de formă ascunsă a SOP.

Conform datelor contemporane, IOP se dezvoltă în urma micșorării rezervei ovariene: dereglarea foliculogenezei și majorarea proceselor de apoptoză și atrezie de foliculi [4,5,8,10,18,24, 25].

Fiziologic, menopauza se instalează atunci când numărul de foliculi în ovare atinge un nivel critic de la

100 la 1000 și se stopează procesul maturizării lor. Vârsta medie de instalare a menopauzei fiziologice este de 50 ani, dar aproximativ 1% din femei ajung la menopauză către 60 ani și cam 1-2% – până la 40 ani [8,9,10].

Cauza insuficienței ovariene premature este până astăzi necunoscută. Această stare a sănătății se descrie ca un sindrom multifactorial, în instalarea căruia participă factori genetici (dereglări în cromozomul X (umărul scurt și lung); defectul genei ZFX și al genelor situate pe nivelele Xq 21,3-q27; Xq-26,1-q27; Xq133-q21,1), fermentopatii (galactozemia), dereglări autoimune, cauze infecțio-toxice, factori ai mediului înconjurător psihogeni precum și defectele în structura și/sau în acțiunea gonadotrofinelor [4, 8,10,18].

Scopul studiului: Individualizarea managementului pacientelor cu IOP.

Materiale și metode: Acest studiu a fost efectuat pe parcursul anilor 2003-2014 (continuă) și în prezent a inclus 91 paciente cu sindromul insuficienței ovariene premature (IOP - semne clinice asemănătoare cu cele ale sindromului climacteric).

În mod obligatoriu toate pacientele, până la inițierea TSH și ulterior o dată în an au fost supuse următoarelor investigații:

- citologia frotiului.
- mamografia la inițierea tratamentului, și apoi la necesitate.
- EUSG a organelor genitale.
- Studiul histologic al tesutului obținut în urma raglajului diagnostic separat: la inițierea tratamentului și apoi la necesitate.
- Roentgenografia „selii turcica” la inițierea tratamentului, și apoi la necesitate.
- Aprecierea nivelului de LH; FSH; E₂, T, P_rl, TSH.
- Densitometria osoasă la inițierea tratamentului și apoi la necesitate

Tabelul 1.

Caracteristica pacientelor estimate

Criterii	Paciente cu IOP	Femei sănătoase	Valoarea - p
Masa corporală (kg)	59.4±3.6	52.8±7.1	0.799
Înălțimea (m)	1.59±0.05	1.68±0.06	0.851
IMC (kg/m ²)	24.1±1.8	21.2±3.4	0.795
Scorul Ferriman–Gallwey	14.5±1.5	5.4±1.2	0.874
Indexul Kupperman	15.8±1.1	0	0

Analiza statistică a rezultatelor obținute. Studiul este descriptiv. Veridicitatea studiului a fost confirmată prin: σ - divierea medie, r – coeficientul de corelație, χ^2 – criteriul χ la patrat după Person.

Rezultatele aprecierii cantitative a valorilor parametrilor studiați au fost supuse analizei statistice după metoda cercetării selective cu aprecierea mediilor aritmetice și a erorilor. Pentru prelucrarea rezultatelor obținute am folosit statistica variațională cu aprecierea mărimii aritmetice ponderate (M), deviației standard (σ), erorii medii a mărimii aritmetice (m).

Pentru aprecierea gradului și caracterului modificărilor parametrilor studiați a fost utilizată metoda calculării valorilor medii relative și a erorilor lor. Valoarea medie relativă s-a apreciat după metoda tradițională.

În scopul aprecierii diferenței autentice între rezultatele comparativ alese s-a folosit criteriul (t) Student. Diferența între 2 mărimi alese o consideram esențială și statistic autentică cu probabilitatea prognozei negreșite 95%.

Rezultate și discuții. Anamneza arborelul genealogic al celor 91 paciente cu IOP incluse în studiu (vârsta medie $38,2 \pm 5,3$ ani, durata bolii $5,71 \pm 0,48$ ani) a demonstrat că 27 ($29 \pm 1,9\%$) paciente prezentau diverse dereglări ale ritmului menstruației (opsomenoree, algodismenoree, metroragii intermenstruale), totodată 8 ($13,9 \pm 1,9\%$) paciente cunoșteau despre instalarea prematură a menstruației în familiile lor.

Analiza instalării menarhiei a constatat menarha fiziologică la 61 ($70,3 \pm 1,4\%$) paciente, menstr normale ca volum la 75 ($80,2 \pm 1,4\%$), iar datele despre durata ciclului menstrual precum și și a menstruației în perioada adolescenței, nu au permis evidențierea unor particularități care ar fi precedat momentul îngrijorării privind riscul apariției IOP.

Cauza cea mai frecventă de apariție a IOP, a fost diverse situații de stres constatată la 31 ($30 \pm 3,3\%$) paciente. Conform datelor prezentate de A. Vermeulen, stresul cronic este un factor principal prin acțiunea sa negativă asupra organelor endocrine, inclusiv a ovarelor. Reacția individuală la stresul cronic provocat de factorii fizici și psihologici conduce la dereglarea funcției sistemului imun, iar nivelul majorat de glucocorticoizi are efect negativ asupra sistemului hipotalamo-hipofizar-ovare-uter. În consecință au loc schimbări în funcționarea hipotalamusului și a sistemului limbic cu secreție de neurohormoni care reduc activitatea structurilor dopaminergice și majorează activitatea structurilor noradrenalinergice. Ca rezultat al acestor dereglări, are loc micșorarea nivelului de β -endorfine, serotonină, dopamine, însoțite de schimbări în termoreglare. Astfel apar valurile de căldură, hipertranspirația, hipertensiunea arterială, obezitatea.

La majoritatea pacientelor estimate, IOP a început cu dereglări de CM de tip oligomenoree, numai la 9 ($14,2 \pm 4,3\%$) paciente a fost primar amenoreea. Pe fundalul dereglării funcției menstruale, 66 ($77,5 \pm 2,3\%$) paciente au prezentat precoce semne clinice vasomotorii și psihoemoționale.

Aceste dereglări la pacientele investigate de noi au fost de gravitate medie după indexul Kupperman ($15,1 \pm 1,1$ puncte). Calitatea vieții apreciată după ancheta MENQOL a evidențiat următoarele: semne vazomotorii $8,2 \pm 3,8$ puncte, starea fizică $37,5 \pm 8,3$ puncte, sfera sexuală $8,1 \pm 3,4$ puncte, starea psihologică $25,6 \pm 6,8$ puncte.

Lipsa semnelor clinice pentru SC (sindrom climacteric) grav la pacientele cu IOP și a semnelor pentru atrofia urogenitală (numai la 9 paciente s-a depistat formă ușoară) pronunțată se datorează faptului că la ele nu s-au produs încă modificări centale grave în hipotalamus și sistemul limbic.

Conform datelor literaturii de specialitate la 1/3 dintre femeile după 55 ani, când nivelul de E_2 este mai mic de 50 pmol/l se determină semne de atrofia urogenitală [12]. La pacientele estimate nivelul de E_2 a variat între $69,4 \pm 20,3 \text{ pmol/l}$.

Totodată deficitul de estrogene, are ca efect diminuarea până la stoparea proceselor proliferative în vagin, micșorarea colagenului, eliminarea parțială de lactobacili și micșorarea circulației sangvine, ca rezultat are loc reducerea transudației cu dezvoltarea patologiei urogenitale severe.

În caz de hipoestrogenemie pe parcursul a 10 ani, se mărește frecvența patologiei urogenitale atingând $73,7\%$ [3]. Menționăm că în patogenia dereglărilor urogenitale un rol important revine cantității absolute a receptorilor către estrogene în epiteliul și stroma vaginală [13].

În opinia unor autori, tulburările urogenitale depend de componența și caracteristicile biochimice a țesutului conjunctiv [14,15]. Micșorarea raportului proglican/colagen contribuie la formarea fibrei de colagen, la majorarea legăturilor transversale ale lor. Aceste schimbări patologice ale țesutului colagenos parauretral se datorează nu numai nivelului scăzut de estrogene, dar și declanșării unor mecanisme de îmbătrânire specifice vârstei [16].

Pacientele estimate de noi au avut vârsta între 32-42 ani, de aceea nu aveau implicate mecanismele de îmbătrânire a uroepiteliului. Conform datelor literaturii de specialitate, estradiolul în sânge (E_2) $< 80 \text{ pg/ml}$ este nivelul când se dezvoltă stări estrogen deficitare.

Aprecierea statutului hormonal al pacientelor cu IOP a constatat majorarea veridică a nivelului de FSH până la $93,3 \pm 8,9 \text{ UI/l}$ și a celui de LH $-77,7 \pm 9,5 \text{ UI/l}$, ceea ce este de 15,7 și 9,5 ori mai mult ca secreția bazală de gonadotrofine [2,24].

Prin determinarea indexului LH /FSH se poate determina mecanismul dezvoltării IOP. Astfel, la pacientele din studiul nostru sa constatat indice normal LH /FSH =1 numai în 6 ($7,14 \pm 2,9\%$) cazuri, LH /FSH >1 – în 20 ($22,8\% \pm 1,9$) și LH /FSH <1 - în 64 ($70,06 \pm 3,1\%$) cazuri.

Așadar, rezultatele de noi ca și datele literaturii de specialitate, au demonstrat că IOP sa dezvoltat prin cașexia aparatului folicular a ovarului la paciente cu indicele LH /FSH <1, iar la cele cu indicele LH /FSH >1 – după mecanismul ovarelor rezistente [24].

Sunt foarte foarte interesante rezultatele ce țin de nivelul de testosteron, atât de origine ovariană cât și cel suprarenal. Astfel, în loturile de vârstă 32-35 ani, ce includea 41 ($45,14 \pm 0,9\%$) paciente și în cel de 36-39 ani - 17 ($19,74 \pm 2,9\%$) paciente, s-a constatat nivel mărit de testosteron total din contul suprarenalelor (DEAs – dehidroepiandrosteron sulfat). Contrapunând datele pacientelor estimate cu indicii pacientelor cu menopauză fiziologică, nu s-a constatat nici o diferență.

S-a stabilit că predecesorii estrogenelor și ai androgenilor (A și T) se sintetizează atât în celulele stromale ale tecii ovariene cât și în suprarenale. În menopauza fiziologică nu se atestă mari schimbări în producția androgenilor față de alți hormoni stero-

izi ovarieni [17]. La femeile de vârstă reproductivă A (androstendionul) și T (testosteronul) se sintetizează de ovare și suprarenale, totodată DEA și DEAs - numai în suprarenale. Apoi la periferie 80% din ei se convertesc în A, T și DHT (dehidrotestosteronul androgenul cel mai activ) și 20% în estrogene.

Astfel, odată cu instalarea menopauzei fiziologice, fracția cea mai mare de T se formează din conversia A și a DEAs, dar nivelul lor nu scade, ci dimpotrivă puțin se majorează, mai ales din conținutul fracției libere, deoarece datorită micșorării nivelului de E_2 în ficat se reduce nivelul de globuline, care leagă hormonii sexuali, inclusiv T – se instalează așa numita hiperandrogenie relativă [18].

Date controversate conține lucrarea lui Falsetti și colab. [8]. Rezultatele investigațiilor indică micșorarea nivelului de T la paciente, 52,5% din ele suferea de IOP ideopatică, iar 45% aveau geneză autoimună a IOP [8].

Contrar rezultatelor noastre, acești autori constată că în paralel cu scăderea nivelului de T se produce și o micșorare veridică a A și a DHEA, iar-un în studiul din Rusia acești hormoni nu au suferit schimbări patologice. Savanții ruși au expus ipoteza că micșorarea nivelului de T la pacientele cu IOP denotă geneza autoimună a procesului, deoarece în orice proces autoimun până la urmă se dezvoltă insuficiența glandelor endocrine. Cu timpul acest proces afectează nu numai ovarele, dar și suprarenalele. Autorii concluzionează că la bolnavele cu IOP se dezvoltă deficit nu numai de E_2 dar și de T, ceea ce nu este caracteristic pentru menopauza fiziologică (unde suprarenalele preiau parțial funcția ovarelor).

Așadar, datele controversate ce țin de schimbările sistemului hipotalamo-hipofizo-ovarian, impun cerința ca în IOP terapia hormonală de substituție să fie efectuată ținând cont de statutul hormonal individual al pacientei.

În cazul când nivelul estrogenelor în IOP este scăzut (E_2 - 69,4±20,3 pmol/l), folosirea estrogenelor este terapia de “prima linie”, și are drept scop de a restabili deficitul de estrogene. Necesitatea folosirii THS se discută cu pacienta, după care ultima rămâne să decidă dacă o folosește sau nu.

Principiile de bază ale TSH la pacientele cu IOP sunt:

- Folosirea estrogenelor naturale, în doze care vor imita faza foliculară precoce a CM.
- Regimul folosirii TSH va depinde de vârsta biologică a pacientei. La femeile de vârstă reproductivă se vor folosi în regim ciclic preparate THS combinate, pacientelor de vârstă perimenopauzală li se vor administra THS ce conține 2 mg de estradiol valerat și 10 mg de progestogene, iar celor postmenopauzale THS cu preparate ce conține 1 mg de estradiol valerat și echivalentu a 5 mg de progesteron.

- Alegerea individuală a TSH în funcție de statutul hormonal și patologiele extragenitale prezente.
- S-a constatat că administrarea precoce a TSH este garantul profilaxiei osteoporozei și a patologiei cardiovasculare.

Conform datelor lui V. Beral [1], la femeile de vârstă reproductivă riscul de cancer mamar este mai mic decât la cele în postmenopauză, de aceea perioada de folosire a THS va fi cuantumul satus [1].

În studiul nostru pacientelor care au început terapia THS în perioada reproductivă, li s-a administrat timp de 5 ani preparate ale TSH combinate cu 2 mg de estradiol valerat, după care li s-au indicat preparate ale THS cu 1 mg de EV și 10 mg de P, iar la vârsta de menopauză au folosit TSH cu EV 1mg și P 5 mg.

Componentul progesteronic se va alege individual în funcție de statutul hormonal al pacientei. Dacă la pacientele cu IOP, pe lângă semnele de insuficiență de estrogene vor fi prezente și semnele insuficienței de androgeni (apatie, depresie, micșorarea capacității de muncă, disfuncții sexuale), în alegerea preparatelor pentru terapia TSH se vor folosi cele cu progestogene derivate a 19-norgestronului, deoarece au un efect androgen neînsemnat, care permite să scoată efectele antidepresive și antiastenice asupra SNC, precum și efectele mici anabolice și plastice, totodată aceste doze mici nu acționează asupra lipidelor. În ficat, sub acțiunea numai E_2 are loc majorarea sintezei de proteine și de utilizare mărită de LPDJ. Dacă însă la paciente va fi mărit nivelul de T, se vor alege TSH cu componentul progesteronic-androgen pentru a combate efectele adverse ale hiperandrogenismului.

Menționăm că toate pacientele odată pe an sunt supuse investigațiile obligatorii.

Conform datelor literaturii de specialitate [9,2,21, 22, 24], pacientele cu IOP au nevoie de doze mai mari de E_2 , deoarece în comparație cu femeile cu menopauză fiziologică, schimbările se instalează treptat, iar la cele cu IOP acest proces este accelerat.

Rezultatele studiului nostru au demonstrat că nu este necesar de administrat doze mari de EV, cu atât mai mult nu sunt binevenite estrogenele sintetice, deoarece efectul EV este optimal, pentru a scoate semnele patologice ale IOP, iar efectele adverse ale estrogenelor sintetice la aceste paciente se manifestă mai pronunțat.

În ultimii ani se descriu studii în care la THS s-a adăugat testosteronul. Astfel de recomandări au fost la paciente cu ovariectomie bilaterală, la care s-a constatat deficit de T [23]. Conform datelor publicate de S.Kalantaridou la Institutul Național al Americii se derulează un studiu placebo-controlat în cadrul caruia, pe lângă TSH pacientelor li se administrează transdermal 150 mg de testosteron [9].

Concluzii:

1. Insuficiența ovariană prematură (menopauza precoce) afectează starea sănătății femeii, via-

ța ei personală și socială, iar TSH administrată în funcție de tipul hormonal al pacientei, ameliorează considerabil stare sănătății și calitatea vieții pacientelor.

2. Rezultatele studiului nostru au demonstrat că nu este necesar de administrat COC pentru tratamentul IOP, deoarece efectul THS este optimal și dacă sunt alese corect nu manifestă efecte adverse.
3. Pacientele cu IOP vor fi sub supravegherea medicului ginecolog-endocrinolog, care vor menanța starea sănătății în funcție de vârstă, statut hormonal și gravitatea bolii.

Bibliografie.

1. **Beral V.** *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer.* Collaborative Group of Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1991; 349: 1047–59.
2. **Burger H, Davis S.** *Should women be treated with testosterone.* *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 159–60.
3. **Burger HG, Dudley EC, Cui J et al.** *A prospective longitudinal study of serum testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and sex hormone-binding globulin levels through the menopause transition.* *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2832–8.
4. **Davis SR.** *Premature Ovarian Failure.* *Maturitas* 1996; 23: 1–18.
5. **Epplen JT, Buitkamp J, Bocker T, Epplen C.** *Indirect gene diagnoses for complex (multifactorial) diseases. a review.* *Gene* 1995; 159: 49–55.
6. **Jones GS, de Morales-Ruehsen M.** *A new syndrome of amenorrhea in association with hypogonadotropism and apparently normal follicular apparatus.* *Am J Obstet Gynecol* 1969; 104: 597.
7. **Falkoner C., Malmstrom A., Ulmsten U., Barchan K. et al.** *Changes in paraurethral connective tissue at menopause are counteracted by estrogen.* *Maturitas* 1996; 24: 197–204.
8. **Falsetti L., Scalchi S. et al.** *Premature Ovarian Failure.* *Gynecol Endocrinol* 1999 Jun 13(3), 189–95.
9. **Kalantaridou SN.** *Premature ovarian failure – not just a premature menopause.* *Материалы 11-го Всемирного конгресса во Флоренции.* 2004; с.220.
10. **Laml T., Schulz-Lobmeyr L., Obruca A.** *Premature ovarian failure: etiology and prospects.* *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 292–302.
11. **Longcope C, Hunter R, Franz C.** *Steroid secretion by the postmenopausal ovary.* *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 564–8.
12. **McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG.** *The normal menopause transition.* *Maturitas* 1992; 14: 103–15.
13. **Paoletti AM, Pilloni M., Orru M. et al.** *Efficacy and safety of oral and transdermal hormonal replacement treatment containing levonorgestrel.* *Maturitas* 2002; 42: 137–47.
14. **O’Herlity C., Pepperell RJ, Evans JH.** *The significance of FSH Elevations in young women with disorders of ovulation.* *Brit Med J* 1980; 281: 1447–50.
15. **Samsioe G, Jansson I, Mellstrom P et al.** *The occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70 year old population.* *Maturitas* 1985; 7: 335–42.
16. **Rebair RW, Conolly HV.** *Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea.* *Fertil. Steril* 1990; 53: 804–10.
17. **Rudolf I, Zimmermann T., Kaminsky K. et al.** *Changes in psychic and somatic well-being and cognitive capabilities of peri- and postmenopausal women after the use of hormone replacement drug containing estradiol valerate and levonorgestrel.* *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22(1):51–6.
18. **Vermeulen A.** *Environment, human reproduction, menopause and andropause.* *Environment Health Perspectives Supplements* 1993; 101 (suppl 2): 91–100.
19. **Van Der Rest M., Garrone R., Collagen Family of proteins.** *FASTB J* 1991; 5: 2814–23.
20. **Yamauchi M., Woodley D., Mechanic G., Aging and crosslinking of skin collagen.** *Biochem. Biophys. Res. Commun* 1988; 152: 898–903.
21. **Wollett H.** *Questioning “mother hood” as a model for women’s lives and development.* Paper presented at Women and psychology Conference, University of Leeds 1995.
22. **Wheeler CA.** *Premature Ovarian Failure: treatment strategies.* *Journal of Reproductive Immunol Med J* 1995; 76 (5): 130–1.
23. **Балан В.Е.** *Урогенитальные расстройства в климактерии (клиника, диагностика, заместительная гормонотерапия).* Дис.... докт. мед.наук. М., 1998.
24. **Сметник В.П., Тумилович Л.Г.** *Неоперативная гинекология.* М.: Медицинское информационное агентство, 2003.
25. **Рубченко Т.Н., Краснополяский В.И., Лукашенко С.Ю.** *Метаболические нарушения у женщин с хирургической менопаузой и их коррекция с помощью ЗГТ.* *Пробл. репрод.* 1999; 5(3): 59–63.
26. **Рябцева И.Т., Шаповалова К.А.** *Заместительная гормональная терапия при синдроме постменопаузы.* *Вест. Рос. ассоц. акуш.-гин.* 2000; 2: 92–4.

Natalia Chiper

SETUL DE CATEGORII PENTRU APRECIEREA STĂRII DE FUNCȚIONARE, DIZABILITATE ȘI SĂNĂTATE A COPIILOR CU PATOLOGIE BRONHO-PULMONARĂ LA COPII – INSTRUMENT PRACTIC DERIVAT DIN CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A FUNCȚIONĂRII, DIZABILITĂȚII ȘI SĂNĂTĂȚII LA COPIL ȘI ADOLESCENT (CIF-CA, OMS, 2007)

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

SUMMARY

CATEGORIES SET FOR ASSESSMENT OF FUNCTIONAL STATUS, DISABILITY AND HEALTH OF CHILDREN WITH LUNG PATHOLOGY - PRACTICAL TOOLS DERIVED FROM INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH IN CHILDREN AND ADOLESCENTS.

Key word: chronic broncho-pulmonary pathology, child, disability, assessment tools, core set, Delphi method.

Obiectiv: *Developing a comprehensive ICF core set for assessing the degree of disability in children derived from the International Classification of Functioning, Disability and Health in children and adolescents, recommended by WHO (2007).*

Material and method: *To obtain a consensus opinion was used Delphi exercise (structured questionnaires) in a group of 447 professionals. The experts answered an elaborated structured questionnaire (Delphi methodology) in three rounds. The number of experts decreased gradually after each round so that in the final discussion of consensus remained the experts with highest specialization and skills.*

Results: *From the point of view of experts, 46 ICF categories have been identified - 13 ICF categories of body functions compartment - 5 categories of second-level, 7 categories of third-level and one level IV category; 4 ICF categories that relate to the body structure - 3 of them of a second-level and one of the third level; 9 ICF categories on activities and participation compartment - 3 categories of II level and 6 of third -Level; 20 ICF categories on environmental factors compartment - 17 of them of second-level and 3 of third -level.*

Conclusions: *opinion survey study resulted in the development of Comprehensive ICF categories core set for chronic lung pathology in children that will be used for the evaluation and assessment objectification of health, functioning and disability of children of the respective group.*

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: хроническая бронхо-легочная патология, ребенок, инвалидность, инструменты оценки, пакет категорий, метод Delphi.

Цель исследования: *Разработать пакет категорий МКФ (Международной классификации функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков, ВОЗ, 2007), для объективной оценки степени инвалидности у детей с хронической бронхо-легочной патологией.*

Материалы и методы: *Чтобы достигнуть консенсус, было проведено изучение мнения 447 специалистов с использованием метода Delphi (метод структурированного интервью). В течение трех раундов экспертам предлагалось ответить на вопросы специально разработанных анкет. Круг специалистов с каждым раундом сужался, и консенсуальное решение принималось после обсуждения наиболее квалифицированными экспертами.*

Результаты: *На основании консенсуального мнения экспертов был определен набор из 46 категорий МДФ-ДП, наиболее значимых для оценки степени инвалидности у детей с хронической бронхо-легочной патологией: 13 категорий МДФ из раздела, касающегося функций организма (5 категорий II уровня, семь категорий III уровня и одна категория IV уровня); 4 категории МДФ из раздела о структуре тела (3 категории II уровня и одна категория III уровня); 9 категорий МДФ относятся к разделу активность и участие (3 категории II уровня и 6 категорий III уровня) и 20 категории из раздела, касающегося факторов окружающей среды (17 категорий II уровня и 3 – III уровня).*

Вывод: *В результате изучения мнения специалистов был разработан полный Пакет категорий МКФ-ДП для детей с хронической бронхо-легочной патологией, который позволит объективизировать процесс установления степени инвалидности.*

Introducere. Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF-CA, OMS, 2007) [1, 2] poate fi folosită nu numai pentru a descrie și a compara sănătatea populației în plan mondial, a dezvolta un limbaj semantic comun între toate sectoarele preocupate de sănătatea omului, dar poate avea și o serie de aplicații practice. CIF oferă o descriere a situațiilor legate de funcționare și dizabilitate și restricțiile acestora și servește drept cadru de organizare a acestor informații. Informațiile sunt structurate în manieră accesibilă, ca sens și ca interrelaționare.

Conceptual, „funcționarea”, care include structuri ale corpului (piese anatomice, de exemplu, organele, membrele), funcțiile corpului (funcții fiziologice, de exemplu, funcția respirației), activități (executarea unei sarcini sau acțiuni, de exemplu, mersul pe jos), și participarea (implicarea în activități sociale, de exemplu, joaca) și „dizabilitatea”, care reprezintă deficiențe, limitări în activitate, restricții de participare sunt văzute ca două concepte centrale pentru a înțelege sănătatea și dizabilitatea. În plus, factorii contextuali (caracteristici individuale, personale, de exemplu sex, obiceiuri, motive) și factori de mediu (de exemplu, atitudinile societății, caracteristicile arhitecturale, sistemul legal), interacionează într-un mod pozitiv sau negativ, cu toate componentele funcționării și dizabilității. Contribuția – cheie a clasificării este aceea că mută accentul de la „consecințele bolilor” la „funcționare” și modul în care aceasta poate fi utilizată pentru îmbunătățirea calității vieții.

CIF clasifică domeniile sănătății în *categorii (coduri)* organizate în ordine alfanumerică. Categoriile sunt aranjate într-un sistem în cadrul fiecărei din cele 4 componente ale CIF – literele b, s, d, și e, – codifică aceste componente care sunt: funcțiile corpului (b), structura corpului (s), activitate și participare (d) și, respectiv, factorii de mediu (e). Fiecare categorie are un cod numeric, care începe cu numărul capitoului (o cifră), urmat de al doilea nivel (2 cifre), apoi al treilea și al patrulea niveluri (o cifră fiecare). Clasificarea prevede și calificatori, care cuantifică nivelul de funcționare și sănătate sau gravitatea problemei în diferite categorii din funcțiile corpului, structurile corpului, activități și participare (de la 0 – lipsa problemei, la 4 – problemă completă). Factorii de mediu sunt cuantificați cu o scară negativă sau pozitivă care indică măsura în care un factor de mediu acționează ca facilitator sau barieră.

Actualmente, CIF include mai mult de 1600 de așa-numite *categorii* aplicabile pentru copii. Categoriile CIF sunt „compartimentate” astfel încât categoriile mai largi să se poată defini prin includerea unor subcategorii mai detaliate ale categoriei principale. (De exemplu, în Capitolul 4 – componenta Activități și Participare – categoria Mobilitate include subcategorii separate pentru: stat în picioare, stat jos, mers, capacitatea de a duce obiecte și altele).

Numărul mare de categorii limitează utilitatea clinică, practică a CIF, de aceea cercetătorii le propun elaborarea unor seturi concise de categorii, aplicabile pentru profiluri de patologii (de ex. pentru paralizia cerebrală infantilă, pentru durerea cronică etc.).

Noi ne-am propus a elabora „Setul de categorii de bază CIF pentru patologia cronică bronhopulmonară la copii” (cele mai relevante componente ale CIF care se referă la nivelul de funcționare, activitatea și participarea etc. a copiilor cu patologie cronică bronhopulmonară), care ar facilita procesul de evaluare obiectivă, cuantificată, multidimensională a sănătății acestui grup de copii, inclusiv în momentul stabilirii gradului de dizabilitate și elaborarea planului individual de servicii în procesul de management.

Material și metode: Am efectuat un studiu analitic observațional de elaborare a opiniei de consens asupra aprecierii stării de funcționare, dizabilitate și sănătate a copiilor cu patologie bronhopulmonară cronică în lumina Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății la Copil și Adolescent (CIF-CA, OMS, 2007) care a inclus 447 lucrători medicali selectați aleatoriu din raioanele de studiu, cu o experiență profesională în unele din următoarele domenii: medici de familie, specialiști pediatri, alergologi, pulmonologi, colaboratori de catedre, cercetători științifici. După experiența în domeniu experții s-au repartizat astfel: 6-20 ani – 42,3%, cu experiență de 21-35 ani – 30,2%, iar medicii cu stagiul sub 5 ani și mai mult de 35 ani constituiau, respectiv 15,6% și 11,7%. Pentru a asigura dezvoltarea setului de control experții au fost recrutați din RDD (regiunea de dezvoltare) „Nord” mun. Bălți, r-le Briceni, Donușeni, Drochia, Edineț, Ocnița, Florești, Fălești, Soroca, Sângerei, Râșcani; din RDD „Centru”, r-le Anenii-Noi, Călărași, Criuleni, Dubăsari, Ialoveni, Hâncești, Orhei, Nisporeni, Telenești, Rezina, Strășeni, Șoldănești, Ungheni; din RDD „Sud”, r-le Cahul, Cantemir, Cimișlia, Căușeni, Leova, Basarabeasca, Ciadâr-Lunga, Comrat, Ștefan-Vodă. Sondajul a fost efectuat în trei runde. Grupul de experți pentru runda I a fost constituit din 327 lucrători medicali – medici de familie, specialiști pediatri, alergologi, pulmonologi etc., pentru runda II – din 100 medici calificați, colaboratori de catedre, cercetători științifici, iar pentru runda III – 20 de specialiști de înaltă calificare în domeniu (alergologi, pulmonologi, cercetători etc.) (tab. 2.2).

Cei 447 de experți au răspuns la un chestionar structurat elaborat în baza Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății la Copil și Adolescent (CIF-CA, OMS, 2007). După fiecare rundă de chestionare rezultatele chestionării au fost procesate statistic pentru revizuirea răspunsurilor experților. În timpul acestui proces gama de răspunsuri a scăzut, iar studiul a pus accent pe răspunsurile „corecte”. În cele din urmă, procesul a finalizat cu runda a III-a, când s-a realizat consensul.

Componența grupului de experți incluși în studiul analitic observațional prin metoda Delphi

Specialiștii	Medici de familie	Pediatri	Pulmonologi/ alergologi	Alți specialiști	Corp administrativ	Colaboratori de catedre/ cercetători științifici	Total
Runda							
I	277	25	13	5	7		327
II	60	17	11	4	2	6	100
III		2	6	2	0	10	20
Total	337 (75,2%)	46 (10,2%)	30 (6,7%)	11 (2,4%)	9 (2,0%)	16 (3,5%)	447

Rezultate și discuții: Pentru obținerea opiniei de consens a lucrătorilor medicali privind criteriile *Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății la Copil și Adolescent (CIF-CA, OMS, 2007)* aplicabile pentru evaluarea dizabilității copiilor cu patologii bronhopulmonare (*Metoda Delphi*) a fost prevăzut un interviu structurat al experților, utilizând un chestionar elaborat de către cercetători științifici al laboratorului științific Pediatrie. Chestionar „*Categorii din ICF-CY selectate pentru boli respiratorii cronice*”, care conținea un set de 142 categorii CIF din nivelele II, III și IV (56 categorii ce se referă la funcțiile organismului, 12 – structura corpului, 33 – activități și participare și 41 – factorii de mediu), prezentat participanților pentru selectarea categoriilor semnificative din punctul de vedere al patologiei bronhopulmonare cronice la copii. Rezultatele runde I de colectare a opiniilor experților au permis identificarea unui set de 106 din cele 142 propuse inițial pentru examinare. Astfel, pentru runda II pe un lot total de 100 de specialiști, în baza analizei opiniei experților a fost extras un set constituit din 106 categorii CIF de nivelele II, III și IV (38 categorii ce se referă la funcțiile organismului, 6 – la structura corpului, 21 – activități și participare și 41 – factorii de mediu), care au fost incluse în chestionarul prezentat participanților runde II pentru selectarea categoriilor semnificative din punctul de vedere al patologiei bronhopulmonare cronice la copii. La discuția finală de consens pe un lot de 20 specialiști de cea mai înaltă calificare și specializare în domeniu, a fost selectat un set de 85 categorii CIF. Discuțiile din runda a III-a în focus grupuri de experți de cea mai înaltă calificare, în care s-a ținut cont și de dovezile științifice la subiectul discutat au rezultat în elaborarea unui set de bază de categorii CIF (46 categorii CIF, tab. 2, 3, 4, 5).

Astfel, experții sugerează un profil mai cuprinzător de categorii pentru compartimentul *Funcțiile organismului*, comparativ cu modelul actual de evaluare a copilului la subiectul dizabilitate cauzată de patologia brohopulmonară (astm bronșic, malformații congenitale bronhopulmonare etc.; tab. 2.). Din punctul de vedere al experților, au fost delimitate 13 categorii CIF din compartimentul *Funcțiile organismului* – 5

categorii de nivelul II, 7 categorii de nivelul III și o categorie de nivelul IV.

Tabelul 2

Categoriile CIF ce se referă la funcțiile organismului incluse în Setul comprehensiv de categorii CIF pentru patologia bronhopulmonară cronică la copii

Codul CIF			Categoriile CIF
nivelul II	nivelul III	nivelul IV	
	b1252		Nivel de activitate
	b1263		Stabilitate psihică
	b1340		Durata somnului
		b28011	Durerea în torace
b410			Funcția cardiacă
b435			Funcția sistemului imun
b440			Funcția respirației
	b4450		Funcțiile mușchilor toracici respiratori
	b4500		Producerea de mucus a căilor respiratorii
	b4501		Transportul de mucus al căilor respiratorii
	b4508		Alte funcții respiratorii adiționale
b455			Funcția de toleranță la exerciții
b560			Funcțiile de întreținere a creșterii

O serie de categorii au fost discutate și analizate, dar opiniile experților au fost atât de controversate, încât acestea nu au fost incluse în Setul de categorii final. Spre exemplu, categoria b5153 *Toleranța la produse alimentare* – o funcție importantă pentru copii cu atopie, alergie alimentară, însă nu este sugestivă spre ex. pentru copiii cu malformații ale pulmonilor. Din aceste considerente această categorie nu a fost inclusă, setul fiind elaborat pentru un grup de maladii bronhopulmonare cronice, nu doar pentru astmul bronșic.

De menționat că abordarea prin prisma CIF a dizabilității copiilor cu patologie bronhopulmonară cronică

că permite a creiona un tablou mai amplu al funcționalității copiilor, comparativ cu modelul de apreciere, utilizat în prezent în țară, în care se ține cont doar de prezența insuficienței respiratorii și cardiace de diferit grad. Este evident că pentru funcționarea și sănătatea copilului cu astm bronșic, de exemplu, sunt foarte importante și funcția (răspunsul) sistemului imunitar, toleranța la exerciții, afectarea duratei somnului (pentru copiii cu accese nocturne frecvente), funcția de întreținere a creșterii etc. Delimitarea funcțiilor adiționale limitate în cazul unei suferințe bronhopulmonare cronice la copil face posibilă o abordare multilaterală a problemelor copilului și o planificare individualizată a măsurilor de abilitare, capabile să îmbunătățească calitatea vieții atât a copilului, cât și a familiei în întregime.

Tabelul 3

Categoriile CIF ce se referă la structura corpului incluse în Setul comprehensiv de categorii CIF pentru patologia bronhopulmonară cronică la copii

Codul CIF		Categoriile CIF
nivelul II	nivelul III	
s410		Structura sistemului cardiovascular
s430		Structura sistemului respirator
	s4302	Cutia toracică
s520		Structura esofagului

Dintre categoriile CIF ce se referă la *structura corpului* experții au selectat în final 4 categorii CIF – 3 din ele de nivel II și una de nivel III (tab. 3). Observăm că, alături de structura sistemului respirator, figurează, spre exemplu, structura sistemului cardiovascular, din considerente că în patologiile bronhopulmonare cronice se instalează frecvent comorbiditate sau complicații cardiovasculare. Mulți dintre terapeuți au avut opinia că este necesar de evaluat prezența unor modificări structurale în cutia toracică, ceea ce a servit drept argument pentru includerea în setul de categorii a categoriei s4302 (Cutia toracică). Evaluarea structurii esofagului (s520) este importantă ținând cont de rolul confirmat al refluxurilor gastroesofagiene în patogenia astmului bronșic la copii.

Tabelul 4

Categoriile CIF ce se referă la activități și participare incluse în Setul comprehensiv de categorii CIF pentru patologia bronhopulmonară cronică la copii

Codul CIF		Categoriile CIF
nivelul II	nivelul III	
d230		Realizarea programului zilnic obișnuit
d240		Manipularea stresul și altor nevoi psihologice
	d4501	Mersul pe jos la distanță lungă

Codul CIF		Categoriile CIF
	d4552	Fuga
d640		Efectuarea treburilor casnice
	d9200	Joaca
	d9201	Sportul
	d9202	Arta și cultura
	d9205	Socializarea

Referitor la compartimentul *activități și participare*, în urma procesării datelor acumulate și reieșind din discuțiile finale cu experții, au rămas 9 categorii CIF – 3 categorii de nivel II și 6 – de nivel III (tab. 4).

Majoritatea specialiștilor intervievați consideră că la copilul cu maladie cronică bronhopulmonară pot fi limitate următoarele domenii de *activități și participare*: realizarea programului zilnic obișnuit (d230); Manipularea stresului și altor nevoi psihologice (d240); mersul pe jos la distanță lungă și fuga (d4501, d4552); joaca (d9200); sportul (d9201) ș. a.

Astfel, devine foarte clar că, deși până în prezent aceste laturi ale vieții unui copil cu dizabilitate cauzată de o maladie bronhopulmonară cronică nu erau evaluate și luate în considerare la aprecierea gradului dizabilității, totuși *activitatea și participarea* copilului sunt probleme foarte mari ale copilului și familiei, probleme care afectează calitatea vieții acestora, atunci când copilul din cauza bolii este limitat în posibilitatea de a se integra complet în programul și activitățile școlare și cele extrașcolare (precum sportul, artele, jocul etc.), la fel cum o fac semenii săi.

Tabelul 5

Categoriile CIF ce se referă la factorii de mediu incluse în Setul comprehensiv de categorii CIF pentru patologia bronhopulmonară cronică la copii care pot fi nefavorabili pentru evoluția sănătății copilului

Codul CIF		Categoriile CIF
nivelul II	nivelul III	
	e1100	Hrana
	e1101	Medicamente
	e2150	Schimbări demografice
e225		Clima
e260		Calitatea aerului
e310		Sprrijin și relații cu familia imediată
e315		Sprrijin și relații cu familia lărgită
e320		Sprrijin și relații cu prieteni
e355		Sprrijin și relații cu profesioniști în domeniul sănătății
e360		Sprrijin și relații cu alți profesioniști
e410		Atitudini individuale ale membrilor familiei imediate
e415		Atitudini individuale ale membrilor familiei lărgite

Codul CIF		Categoriile CIF
e420		Atitudini individuale ale prietenilor
e425		Atitudini individuale ale cunoștințelor, colegilor, vecinilor și membrilor comunității
e450		Atitudini individuale ale profesioniștilor din domeniul sănătății
e455		Atitudini individuale ale profesioniștilor din domenii conexe sănătății
e460		Atitudini ale societății
e555		Servicii, sisteme și politici de asociații și organizații
e570		Servicii, sisteme și politici de asigurări sociale
e580		Servicii, sisteme și politici de sănătate

Referitor la capitol *Factorii de mediu*, specialiștii intervievați au trebuit să decidă care dintre factorii de mediu menționați în chestionar pot avea un impact pozitiv (favorabil) și care dintre ei, din contră – negativ (de barieră) pentru un copil cu boli respiratorii cronice. Analiza factorilor de mediu favorizanți și nefavorabili (cei care sunt o barieră pentru pacient în calea de a se integra în viața socială, de a-și îmbunătăți funcțiile organismului și calitatea vieții), la fel, ar ajuta specialiștilor implicați în abilitarea/reabilitarea copilului cu dizabilități să planifice cât mai centrat activitățile pentru ca copilul să-și atingă pe deplin potențialul de dezvoltare și vital/funcțional. Lichidarea/înlăturarea sau reducerea influenței factorilor de barieră – este o condiție pentru a îmbunătăți atât starea de sănătate, cât și incluziunea socială a copilului bolnav cronic și, în final, pentru a spori calitatea vieții lui. Spre exemplu, dacă statul nu asigură gratis corticosteroizii inhalatori pentru un bolnav cu astm bronșic persistent, acest fapt face maladia incontrollabilă, iar starea pacientului devine din ce în ce mai precară, în condițiile când nici familia nu are suficiente surse financiare pentru a procura sistematic preparatul medicamentos. În astfel de condiții ale mediului copilului, este imposibil de a asigura o funcționare bună a organismului său, iar activitatea și participarea copilului sunt limitate din cauza acceselor astmatice severe, frecvente etc. Și invers, atunci când bolnavul cu astm este asigurat sistematic cu toate remediile necesare și cu un monitoring adecvat, șansele ca el să dezvolte dizabilitate se reduc considerabil.

S-a examinat și cazul când profesioniștii care supraveghează copilul nu posedă cunoștințe autentice, bazate pe ultimele dovezi științifice și nu asigură un management adecvat al maladiei, din care cauză sta-

rea pacientului are de suferit. În același timp, atunci când instituția în care se supraveghează copilul bolnav posedă o bază tehnico-materială modernă, capabilă să asigure diagnosticarea celor mai subtile devieri de la normalitate, când profesioniștii intervin prompt, posedă cunoștințele necesare în domeniu etc. – starea copilului va fi controlată mai bine, și, posibil, acesta nu va dezvolta dizabilitate sau având o dizabilitate va avea șanse mai mari de a se integra în societate, în viața activă pe care o duc semenii săi.

Astfel, unul și același factor (în calitate de categorie CIF) poate avea atât impact pozitiv, cât și negativ în menținerea sănătății și funcționalității copilului. Spre exemplu, atitudinea responsabilă a familiei față de problema copilului bolnav/sau cu dizabilitate, adresarea la timp pentru a primi asistența medicală, respectarea strictă a prescrierilor și recomandărilor medicale, suportul psihologic adecvat al copilului etc. contribuie semnificativ la îmbunătățirea calității vieții copilului. Și invers, ignorarea bolii, nerespectarea recomandărilor și tratamentelor prescrise de medic, atitudinea ce lasă loc stigmatizării copilului bolnav – conduc la agravarea condiției fizice, funcționale, psihologice a copilului, reduc activitatea și participarea copilului și, în final înrăutățesc calitatea vieții copilului.

Așadar, abordarea corectă a nevoilor pacientului cu dizabilitate, inclusiv din punctul de vedere al estimării factorilor de mediu, asigură o înțelegere mai bună a problemelor cu care se confruntă copilul, familia. Prin urmare, planul individualizat de abilitare/reabilitare a copilului va include nu numai estimarea funcțiilor și structurilor organismului afectate, dar și evaluarea minuțioasă a factorilor de mediu care influențează starea de bine a copilului. În acest caz, măsurile multidisciplinare vor fi îndreptate inclusiv la reducerea impactului factorilor de barieră din anturajul copilului sau spre transformarea lor în factori pozitivi și/sau fortificarea factorilor favorabili (spre exemplu, lucrul educativ, consultativ psihologic cu familia poate îmbunătăți atitudinea părinților față de dizabilitatea copilului, spori responsabilitatea părinților, sau suportul material/social al familiei poate spori accesul la medicamente/servicii medicale specializate pentru copil etc.).

Prin urmare, procesul de reabilitare, trebuie focusat nu numai pe incapacitatea pacientului, dar, și analizat din perspectiva relației lui cu barierele fizice, sociale, economice etc. Ținând cont de definiția reabilitării, sunt necesare acțiuni ce au drept scop schimbarea favorabilă a condițiilor de mediu în care se află persoana cu dizabilități.

Factorii de mediu includ o listă mai vastă de categorii cu care individul se confruntă direct sau indirect și care interacționează cu componenta *activității și participare*.

Din multitudinea de factori propuși spre discuție, sondajul a permis să delimităm doar 20, după păre-

rea specialiștilor, cei mai relevanți pentru a influența dizabilitatea unui copil cu maladie bronhopulmonară cronică (tab. 5).

Spre exemplu, factorul *schimbări demografice* (€2150) a fost considerat pozitiv de către 55% respondenți, luând în calcul posibilitatea schimbării climei nefavorabile pentru un pacient cu astm bronșic. Pe de altă parte, 43% din cei intervievați au apreciat *schimbările demografice* drept un factor cu impact negativ, având în vedere procesele de migrație intensă a părinților în țara noastră, care duc la scăderea nivelului de îngrijire, supraveghere a stării de sănătate a copiilor.

În această ordine de idei, vom menționa, că procesul de abilitare/reabilitare a copilului este pe departe insuficient în condițiile, când el este interpretat doar ca un tratament medicamentos, de „reparație” a funcțiilor și structurilor organismului. Nu mai puțin important pentru îmbunătățirea calității vieții copilului este impactul asupra factorilor de mediu, dar și al factorilor personali ai copilului.

Astfel, au fost selectate cele mai semnificative criterii de evaluare și, totodată, acele categorii care sunt comune pentru toate patologiile bronhopulmonare, și care provoacă dizabilități la copii în RM.

Concluzii:

1. În scopul promovării și implementării Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății la Copil și Adolescent (CIF-CA, OMS, 2007) în practica medicală în Republica Moldova a fost realizat un studiu cu utilizarea exercițiului Delphi (chestionare structurate). Acest studiu a rezultat în elaborarea a unui *Set de bază de categorii CIF pentru patologia bronhopulmonară cronică la copii* (46 categorii CIF).

2. *Setul de bază de categorii CIF* va fi recomandat pentru optimizarea mecanismului de stabilire și evaluare a dizabilității la copiii cu patologie bronhopulmonară cronică în RM. La fel, acesta poate fi utilizat pentru raportarea datelor clinice altor furnizori, profesioniști și pentru trasarea scopului și obiectivelor cercetării, servind, totodată, drept un mijloc de comunicare între prestatorii de servicii, profesioniști, pacienți și familiile acestora.

3. *Seturile de categorii CIF* pot fi și material didactic pentru studenții diferitelor specialități medicale și de alt profil.

Bibliografie:

1. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health. Geneva: WHO; 2001.

2. World Health Organization. International Classification of Functioning, Disability and Health: Children & Youth Version. Geneva: WHO; 2007.

3. **Cieza A, Ewert T, Ustun TB, et al.** Development of ICF Core Sets for patients with chronic conditions. J Rehabil Med. 2004;(44 suppl):9-11.

4. World Health Organization. ICF Core Sets: Manual for Clinical Practice. Geneva: WHO; 2012.

5. **Geyh S, Cieza A, Schouten J, et al.** ICF Core Sets for stroke. J Rehabil Med. 2004;(44 suppl):135-141.

6. ICF Research Branch <http://www.icf-researchbranch.org/download/view-category/5.html>;

7. **Kesselring J, Coenen M, Cieza A, et al.** Developing the ICF Core Sets for multiple sclerosis to specify functioning. Mult Scler. 2008;14:252-254.

8. **Biering-Sorensen F, Scheuringer M, Baumberger M, et al.** Developing core sets for persons with spinal cord injuries based on the International Classification of Functioning, Disability and Health as a way to specify functioning. Spinal Cord. 2006;44:541-546.

9. **Tschiesner U, Cieza A, Rogers S. N, Piccirillo J, Funk G, Stucki G, Berghaus A,** Developing core sets for patients with head and neck cancer based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF), Eur Arch Otorhinolaryngol (2007) 264:1215-1222.

10. **Kirchberger I, Glaessel A, Stucki G, Cieza A.** Validation of the comprehensive international classification of functioning, disability and health core set for rheumatoid arthritis: the perspective of physical therapists. Phys Ther. 2007 Apr; 87(4):368-84. Epub 2007 Feb 20.

11. **Weigl M, Cieza A, Andersen C, Kollerits B, Amann E, Stucki G.** Identification of relevant ICF categories in patients with chronic health conditions: a Delphi exercise. J Rehabil Med 2004; 12-21

Ch.Grecu, I.Opalco, Ala Burlacu, V.Pădure
CONTRAVERSE ACTUALE ÎN TERAPIA TOCOLITICĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul Științific Obstetrică
(director - Ștefan Gațcan - dr. med., conf. cercet.)

SUMMARY

CURRENT CONTROVERSIES IN TOCOLYTIC THERAPY

Chce words: premature birth imminent, tocolysis.

Introduction: *Preterm labor is the most reported perinatal morbidity and mortality. Tocolytic agents are effective in stopping uterine contractions and temporarily delay the birth, however, there are still significant problems with potential morbidity and mortality for both mother and fetus as any tocolytic.*

Materials and methods. *In the prospective study, which included consecutive women (200 cases) followed elucidating clinical features the use of tocolytic drugs (according to the clinical protocol) of pre-term delivery within 72 hours or bordering this time assessing its effectiveness in depending on the preparation and judging administered tocolytic neonatal outcomes.*

Results. *Pregnant women who have a type of activity with stressful conditions and apparent clinical signs of pre-term delivery, even if hospitalization intervene, but will be given tocolysis, the relative risk of preterm birth may constitute RR 2.25, CI 95% (1, 52 to 3.32) and for applying evolutionary tocolysis this risk of preterm delivery is maintained, representing RR 1.40 IC95% (1.06 to 1.85). If finding USG using transvaginal shortening cervix ≤ 25 mm in the absence of exposure to tocolytic therapy relative risk of birth within less than 48 hours will be RR 1.34, 95% CI, 0.69 to 2.61, regular uterine contractions coming birth event with a relative risk RR 3.16, 95% CI, 1.66 to 6.04; The event replaces the risk of cervical dilation 5.82, even if it started tocolysis. Birth managed to delay monotherapy Ca channel blocker (Nifedipina) more than 24 hours in 95%, and the barrier for 48 hours in 85% of cases. Respiratory distress syndrome was found in 35.38% (23) in children born to mothers who not have been exposed to tocolysis, in contraposition with 22.22% (12) of mothers exposed tocolysis, possibly due to prevention success full corticosteroids more than 91%.*

Conclusions. *CTG monitoring of uterine contractions and transvaginal ultrasound cervical length estimation complementary digital assessment of women with premature birth allow proper selection of patients for making tocolytic therapy. Making tocolytic therapy within 48 hours and to avoid combination therapy (or sequential therapy) may allow reduction of adverse reactions to the mother and reduce morbidity of preterm newborn.*

РЕЗЮМЕ

НЫНЕШНИЕ ПРОТИВОРЕЧИЯ ТОКОЛИЗА

Ключевые слова: угроза преждевременных родов, токолиз.

Введение. *Преждевременные роды является наиболее частой причиной перинатальной заболеваемости и смертности. Токолитики эффективны в прекращении сокращения матки и временном откладыванием преждевременных родов, однако, все еще существуют значительные проблемы с потенциальной вероятностью заболеваемости и смертности для матери и плода, при любом использованном токолитическом препарате.*

Материалы и методы. *В данном проспективном исследовании, которое включает последовательные случаи (200 случаев) беременных с угрозой преждевременных родов в течение 72 часов или граничащих с этим временем, с последующим выяснением клинических особенностей использования токолитических препаратов (в соответствии с клиническим протоколом), оценены эффективность данной терапии и результаты неонатальных исходов.*

Результаты исследования. *Беременные женщины, имеющие вид деятельности со стрессовыми условиями с очевидными клиническими признаками преждевременных родов даже если госпитализированы но не применена токолитическая терапия относительный риск преждевременных родов составляет RR 2,25 ДИ 95% (1,52 до 3,32) при своевременном применении токолитического лечения риск преждевременных родов снижается до RR 1,40 IC95% (1,06 до 1,85). Определение укорочения шейки матки ≤ 25 мм с помощью УЗИ (трансвагинально) при отсутствии воздействия токолитической терапии относительный риск рождения менее чем за 48 часов будет 1,34, наличие регулярных сокращений матки увеличивают относительный риск до 3,16. При*

начавшиеся открытию шейки матки даже если начат токолиз, риск составляет 5,82. При назначении блокаторов кальциевых каналов (нифедипина) роды удалось задержать более чем на 24 часа в 95%, и достичь 48 часов в 85% случаев. Респираторный дистресс-синдром был определен в 35,38% (23) у детей, рожденных от матерей, которым небыл проведен токолиз, в сравнении с 22,22% (12) от матерей, подвергшихся токолизу, возможно благодаря проведению полного профилактического курса кортикостероидов более чем в 91% случаев.

Выводы. *Проведение КТГ мониторинга сокращений матки и трансвагинальное УЗИ для оценки длины шейки матки у женщин с преждевременными родами обеспечивает надлежащий выбор пациентов для назначения токолитической терапии. Заблаговременное назначение токолитической терапии в пределах 48 часов в виде монотерапии, способствует снижению побочных реакций у матери и заболеваемости у недоношенных новорожденных*

Actualitate. Incidența de naștere prematură este, în general, în jurul valorii de 6-7% din toate nașterile [1,2]. În SUA acest indice este de 11,5% [3], în Europa de 5,8%, în România de 9%, iar în Turcia de 5,6% [4,5]. În ciuda numeroaselor protocoale de management propuse, incidența de naștere prematură s-a schimbat puțin în ultimii 40 de ani [3]. Nașterea prematură este principala cauză de mortalitate neonatală, atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare [6]. Estimări globale pentru 2011 sugerează că 24% din decesele neonatale sunt din cauza complicațiilor de prematuritate [7]. Trăvialul prematur este cea mai frecventă cauză de spitalizare prenatală în țările dezvoltate [8].

Trăvialul prematur este cauza cea mai des raportată de morbiditate și mortalitate perinatală [9,10]. În general, agenții tocolitici sunt eficienți în oprirea contracțiilor uterine și în întârzierea temporară a nașterii. Motivul pentru oprirea trăvialului prematur este acela de a îmbunătăți rezultatele neonatale. În acest context, cel mai bun mod de a îmbunătăți rezultatele neonatale ar fi asigurarea nașterii într-un centru capabil de a îngriji un copil prematur și care dispune de baza de prescripție medicală de glucocorticoizi pentru a reduce riscul de sindrom de detresă respiratorie și alte complicații neonatale [11,12]. Medicamentele tocolitice permit a amâna nașterea cu 48 de ore pentru a asigura un efect maxim în urma administrării parenterale de steroizi la mamă și a câștiga timp pentru a o transferat la un centru cu o unitate de îngrijire și terapie intensivă neonatală [13]. Beneficiul opririi contracțiilor uterine este dependent de starea fetală și vârsta gestațională. În lipsa unor dovezi clare că un tocolitic este mai eficace decât altul, siguranța relativă este principalul motiv pentru a alege unun preparat sau altul. Medicamentele înregistrate pentru tocoliză includ clorhidratul β agonist adrenergic ritodrina (Statele Unite ale Americii și Europa) și atosibanul antagonist al receptorilor de oxitocină (Europa), inhibitorii ciclooxigenazei și blocantele canalelor de calciu care sunt utilizate și pentru inhibarea trăvialului prematur [14,15], deși, în prezent, nu peste tot aceste sunt înregistrate (omologate) cu această indicație.

Dacă e să ne referim la studiile Cochrane care se concentrează pe tratamente medicale pentru a inhiba trăvialul prematur, unul dintre ele a evaluat efectele

blocantelor canalelor de calciu asupra rezultatelor materne, fetale și neonatale, atunci când sunt administrate ca agenți tocolitici la femei în timpul trăvialului prematur. Utilizarea de blocante al canalelor de calciu, în comparație cu orice alt agent tocolitic, a arătat o scădere statistic semnificativ a numărului de femei care nasc în termen de șapte zile de la inițierea tătămentului (RR 0,76; CI 95%) [1]. Rezultatele, cum ar fi prelungirea sarcinii, diferența medie ponderată de 3.83 zile; (RR 5,5 CI 95%) , nașterea înainte de 37 săptămâni de gestație (RR 0,95; CI 95%) și nașterea în 48 de ore de la inițierea tătămentului (RR 0,80; CI 95%) favorizează blocantele canalelor de calciu, cu toate că unele rezultate nu au atins semnificație statistică. Pentru fiecare 11 femei tratate cu un blocant al canalelor de calciu, la una poate fi așteptată nașterea în termen de șapte zile mai degrabă decât cu un alt tocolitic, număr necesar pentru a trata = 11; CI 95%. Blocantele canalelor de calciu sunt asociate cu mai puține reacții adverse materne (RR 0,32; CI 95%) și întreruperea tătămentului din cauza efectelor secundare de la preparat (RR 0,14; CI 95%) [2].

Utilizarea de blocante ale canalelor de calciu are beneficii statistic semnificative și clinice pentru copil: se reduce sindromul de detresă respiratorie neonatală (RR 0,63; IC 95%), diminuează cazurile de enterocolită necrotizantă (RR 0,21; IC 95%), de hemoragie intraventriculară (RR 0,59; IC 95%) și icter neonatal (RR 0,73; IC 95%). Reducerea riscului de sindrom de detresă respiratorie dă o valoare (număr) necesară de tratament de 14; IC 95% și hemoragie intraventriculară de 13; IC 95% [3].

În studiile comparative ale atosibanului cu placebo și cele care au comparat atosibanul cu betamimetice s-a constatat că atosibanul corelează cu greutatea redusă la naștere -138.31 g; IC 95% , cu o creștere a mortalității infantile, până la vârsta de 12 luni (RR 6,15; IC 95%) și o creștere la mame a reacției adverse, (RR 4,02; IC 95%) [4,5].

În cazul administrării betamimeticelor comparativ cu atosibanul, mai mulți sugari au avut la naștere greutate sub 1500 g (RR 1,96; IC 95%), dar nu s-a înregistrat mortalitate neonatală, nici morbidități neonatale grave. Atosibanul a fost asociat cu reacții adverse semnificativ mai mici în comparație cu mamele la care s-au administrat betamimetice (RR 0,04;

IC 95%). Mai mult decât atât, atosibanul nu reduce incidența de naștere înainte de 48 de ore după începerea tratamentului, precum și a sindromului de detresă respiratorie și admisia la terapie intensivă neonatală. [6,7,8,9]

Beta-agoniștii adrenergici provoacă efecte adverse la femei mai des decât orice alt preparat tocolitic. [10,11] Într-un studiu clinic cu atosiban au fost asociate mai puține efecte adverse decât cu β -agoniștii adrenergici (RR 0,04, IC 95%) cu eficacitate comparabilă (cu naștere mai târziu de 48 de ore; (RR 1.1, IC 95%) [16,17,18]. Când s-au folosit inhibitorii ciclooxigenazei s-a sugerat că indometacina reduce proporția femeilor cu naștere prematură, comparativ cu placebo (RR 0,2, IC 95%), dar utilizarea sa a fost limitată din cauza preocupărilor legate de efectele adverse ale inhibitorilor ciclooxigenazei asupra rinichilor fetali, persistența canalului arterial, riscul crescut de hemoragie intraventriculară și enterocolită necrozantă [19].

Blocanțele canalelor de calciu par a fi mai eficiente în amânarea nasterii premature (RR 0,8, IC 95%) și reducerea riscului de detresă respiratorie neonatală (RR 0,6, IC 95%) decât β -agoniștii adrenergici. [20] Cu toate acestea, studiile controlate cu placebo de evaluare a blocanțelor canalelor de calciu nu sunt disponibile și rapoarte recente au exprimat îngrijorarea cu privire la siguranța femeilor care utilizează aceste preparate tocolitice [21,22]. Alegerea de primă linie a medicamentului tocolitic pentru tratamentul travaliului prematur este, prin urmare, controversată din cauza informației neconcludente cu privire la siguranța relativă a diferiților agenți [23,24]. De exemplu, cele mai multe studii clinice randomizate cu privire la eficiența și efectele secundare ale medicamentelor tocolitice au fost, în general, limitate (de risc), adică vizau populații mici, cu excepția femeilor cu sarcină multiplă, ruptură prematură de membrane, sângerări vaginale, diabet, sau istoric de boli cardiovasculare [25,26]. Incidența reacțiilor adverse grave la femeile care au urmat cure combinate de tocolitice a fost de 16,2% din totalul pacienților, cu toate acestea, mare și în cazul monoterapiei 1.6-2.5%. Așa cum nu există dovezi că tratamentul cu tocolitice combinate este superior tratamentului cu un singur preparat (monoterapie) sau secvențial, se crede că un tratament combinat ar trebui să fie descurajat. La femeile tratate cu un singur tocolitic, incidența reacțiilor adverse grave a fost de 1,7% pentru agenții β -mimetici și 0,9% pentru nifedipină [27].

Studiile disponibile nu au demonstrat reduceri esențiale ale ratei de naștere prematură. Odată ce uterul este pasiv și tocoliticele intravenoase sunt oprite, utilizarea prelungită a tocolizei nu s-a dovedit a fi eficace în prevenirea nasterii premature. Tocoliticele au efecte secundare semnificative pe termen lung pentru sistemul cardiovascular al mamei, metabolismul glucidelor, și sistemul cardiovascular fetal. Astfel, nu este

recomandată utilizarea prelungită a tocoliticelor în scop profilactic după încetarea administrării de medicamente intravenoase [28]. Tocoliza prelungită poate fi un tratament adecvat în timpul travaliului prematur cu sângerări vaginale, membrane rupte, gestație multiplă sau dilatare de col uterin avansat. În toate situațiile trebuie să se respecte strict unele direcții, care includ: bunăstarea maternă și fetală, direcții ce trebuie stabilite înainte de inițierea tratamentului tocolitic; să fie evaluate și tratate cauzele travaliului prematur, atunci când este posibil; raportul risc / beneficiu atât pentru mamă cât și pentru făt să fie reevaluate în mod continuu; atunci când tocoliticele sunt date înaintea maturării pulmonare, cu corticosteroizi prenatal, ar trebui să fie luate în considerare în fiecare caz; utilizarea pe termen lung a tocoliticelor este dificil de justificat în acest moment; chiar și cele mai sigure tocolitice trebuie utilizate pentru un scurt timp.

Vom menționa că există încă probleme semnificative cu potențial de morbiditate și mortalitate, atât pentru mamă cât și pentru făt cu orice tocolitic. Nașterea prematură este un simptom (stadiu terminal) a unei boli multifactorială. Travaliul prematur este unul dintre ultimele simptome într-o cascadă de evenimente biochimice care conduc la naștere prematură. Cel mai potrivit mod de a pune capăt nașterii premature este de a preveni cauzele ce inițiază cascada care se termină prin travaliu prematur.

Scopul studiului constă în analiza eficacității în timp a terapiei tocolitice folosite în nașterea prematură iminentă în funcție de factorii predictivi.

Obiectivele studiului: 1. Elucidarea particularităților clinico-anamnestice printr-un studiu prospectiv al utilizării preparatelor tocolitice în iminența și nașterea prematură în decursul a 48 de ore sau limitrof acestui timp.

- Aprecierea eficienței în timp a terapiei tocolitice la gravidele cu clinică a nașterii premature.
- Evaluarea rezultatelor neonatale la pacientele ce au născut înainte de termen în dependență de reușita administrării preparatelor tocolitice.

Materiale și metode: Studiul a inclus 200 femei care au fost internate cu iminență de naștere prematură în perioada ianuarie 2013 până în iulie 2014 în clinica IMSP IeșiC și care au fost tratate cu medicamente tocolitice pentru travaliul prematur iminent. Diagnosticul de iminență de naștere prematură (amenințare de naștere prematură) a fost apreciat după următoarele criterii: prezența simptomelor de naștere prematură (schimbarea caracterului eliminărilor vaginale, presiunea pelviană, durere lombară, durere spastică în abdomen, contracții uterine frecvente), prezența factorilor de risc (nașteri premature în anamneză, afecțiuni infecțioase și procese inflamatorii cronice, multiparitatea, hemoragii antenatale, factori de mediu sau de muncă nefavorabili, stare socio-economică precară, etc.) și prezența factorului de predicție: lungi-

mea colului uterin, apreciat scurtat ≤ 25 mm (apreciat la examenul digital per vaginum (PV) și confirmat prin expunerea unui examen USG transvaginal. Au fost excluse femeile cu prezență a comorbidităților, cum ar fi: boala cardiopulmonară, preeclampsie, hipertensiune arterială, diabet zaharat, anomalii placentare, sau polihidramnios acut. Au fost înregistrate caracteristicile anamnestice personale și obstetricale pentru fiecare femeie, inclusiv data nașterii, vârsta gestațională, paritatea, modificările și dilatarea de col uterin, membrane intacte vs rupte, rezultatele înregistrării cardiotocografice a contracțiilor uterine, reușita manevrelor profilactice terțiare, evoluția nașterii în caz, pierderea de sânge, datele despre fetești. S-a notat, de asemenea, tipul de tratament tocolitic și orice eveniment advers matern care a necesitat întreruperea tratamentului. Riguros s-a urmărit prescrierea și înregistrarea tratamentului tocolitic în listele de prescripție, precum monitorizarea și fixarea parametrilor hemodinamici ai pacientei în fișa medicală. Toate cazurile s-au finalizat cu completarea anchetei de caz, unde au fost totodată fixate condițiile și genul activității de muncă (favorabile/nefavorabile) declarate (verbal) de către pacientă.

Opțiunile primare de prescripție a terapiei tocolitice: nifedipină (blocant al canalelor de calciu): inițial – 20 mg per os, dacă activitatea contractilă se păstrează, la fiecare 30 min în prima oră, până la oprirea contracțiilor. În cazul intoleranței individuale la preparat, de reacții adverse (hipotensiune arterială, cefalee insuportabilă), s-a recurs la terapie secvențială cu beta-mimetice sau indometacină.

Rezultate și discuții: Luând în considerare criteriile clinice de diagnostic al nașterii premature iminente vom menționa că în conformitatea factorilor de predicție, au fost incluse în studiu 200 de paciente

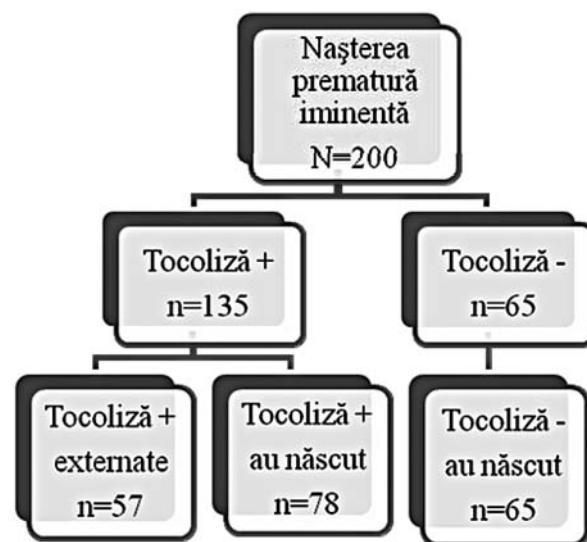


Fig.1 Designul studiului

nate la termenul sarcinii de 24 s.a. – 33s.+6 zile și care în decursul a 72 de ore sau limitrof acestui răstimp au născut sau au fost externate, 135 paciente (lotul de bază), care au fost supuse tratamentului tocolitic, excluzându-se criteriile generale de contraindicație (conform protocolului de referință) și alte 65 paciente (lotul de control), care n-au fost supuse tocolizei.

Din cele 200 de femei examinate cu iminență și evoluție a nașterii premature: 30 (15%) gravide aveau termenul de sarcină 24-27+6 s.a., 67(33,7%) - 28-31+6 s.a. și alte 103 (51,5%) - 32 – 33+6 s.a..

Vârsta medie a mamei a fost de 26.2 ani (interval de variație 21.4-33.3 ani), iar vârsta medie gestațională a fost de 31 săptămâni (interval de variație 27-34 săptămâni, deviația medie $\pm 2,4$ săptămâni.

Tabelul 1

Caracteristica anamnestică a pacientelor luate în studiul de utilizare a tocoliticelor

Nr. crt.	Caracteristici	Tocoliza ≥ 48 h N = 135		Fără tocoliză N = 65		p
		n	%	n	%	
I.	Vârsta mamei (ani):					
1.	< 18	6	4,4 \pm 2,1	2	3,07 \pm 2,5	>0,05
2.	19 – 20	18	13,1 \pm 4,1	4	6,15 \pm 4,8	>0,05
3.	21 – 30	85	62,9 \pm 5,2	36	55,38 \pm 7,2	>0,05
4.	31 – 40	21	15,5 \pm 3,9	20	30,76 \pm 5,8	>0,05
5.	> 40	5	3,7 \pm 2,3	3	4,61 \pm 2,8	>0,05
II.	Gestația:					
1.	I	43	31,85 \pm 7,1	22	33,84 \pm 7,3	>0,05
2.	II	33	24,44 \pm 7,4	18	27,69 \pm 8,5	>0,05
3.	\geq III	59	43,70 \pm 6,4	25	38,46 \pm 6,9	>0,05
III.	Paritatea					
1.	I	69	51,11 \pm 6,1	29	44,61 \pm 6,3	>0,05
2.	II	22	16,29 \pm 8,1	23	35,38 \pm 7,5	>0,05
3.	\geq III	23	17,03 \pm 5,4	13	20,01 \pm 4,5	>0,05

IV.	Avorturi spontane:					
1.	1	16	11,85±8,3	9	13,84±8,2	>0,05
2.	2	13	9,62±8,5	8	12,30±8,4	>0,05
3.	≥ 3	2	1,48±2,7	6	9,23±2,9	>0,05
V.	Avorturi medicale:					
1.	1	29	21,48±7,7	9	13,84±7,2	>0,05
2.	2	7	5,18±3,7	5	7,69±3,3	>0,05
3.	≥ 3	9	6,66±5	7	10,76±6,5	>0,05
VI.	NP					
		18	13,33±8,2	7	10,76±6,5	>0,05
VII.	MP					
		8	5,92±3,4	3	4,61±2,8	>0,05

În 65 cazuri pacientele sunt primigeste (I), acestui criteriu se raportează 31,8% (43) din lotul de bază și 33,8% (22) au revenit lotului de control, fără tocoliză; din 84 cazuri plurigeste (≥ III), lotului de bază a inclus 43,7% (59) și cel de control 38,4% (25) cazuri.

Din datele anamnestice s-a constatat prezența 1 avort spontan (a/s) în 16 (11,8%) cazuri din lotul de bază și 9 (13,8) din lotul de control, câte 2 a/s în 13 (9,6%) și 8 (12,3) cazuri corespunzător, iar câte 3 a/s și mai mult în 2(1,4%) și 6 (9,2%) cazuri; cât privește avortul medical, cel puțin, câte 1 în 21,4% (29) femei din lotul de bază și 13,8% (9) dintre femeile referite lotului de control.

Nașteri premature în anamneză au avut 18 (13,3%) și 7(10,7%) paciente, corespunzător loturilor, inclusiv cu mortalitate perinatală – 8 (5,9%) și 3 (4,6%) paciente respectiv (tabelul 1). Aceste cifre ne demonstrează anamnestical ginecologic pereclitat al acestor paciente în peste 78% cazuri, ceea ce corespunde cu datele literaturii de specialitate. În baza datelor privind factorii de risc asociați cu nașterea premature,

prezentate în tabelul 1, putem spune că loturile studiate sunt comparabile.

Gravide angajate în câmpul muncii cu condiții de muncă nefavorabile (stresante) au fost 49 % (98 cazuri) și efort fizic - 48 % (96 cazuri). Au raportat condiții de muncă nefavorabile (stresante) 39,2% (53) dintre femeile incluse în grupul de bază și 69,2 (45) din grupul de control, prestau munci fizice 53,8% (35) și 45,1% (61) respectiv.

În cazul gravidelor spitalizate cu simptome clinice de naștere prematură care au declarat că au o activitate de muncă nefavorabilă (stresantă) comparativ cu cele care n-au declarat asemenea factori, riscul relativ al nașterii premature în decursul următoarelor 48 h a constituit RR 2.25, IC 95% (1,52-3,32), când s-a intervenit cu aplicarea de tratament tocolitic acest risc de evoluție spre nașterea prematură mai devreme de 48 h s-a redus la RR 1,40 IC95% (1,06-1,85) în rândul contingentului respectiv.

Confirmarea diagnosticului de iminență de naștere prematură (amenințare de naștere prematură) a fost elucidată după următoarele criterii (tab. 2).

Tabelul 2

Semnele clinice și factorii de predicție la pacientele incluse în studiu

Nr.	Simptomele de amenințare și factorii de predicție	Au primit tratament tocolitic (N = 135)		N-au primit tratament tocolitic (N = 65)		t	p
		n	%	n	%		
1.	Contractții uterine 1 în 10'	119	88,1±2,9	60	92,3±3,4	0,9	>0,5
2.	Dureri lomboabdominale	112	82,9±3,5	52	80±5,5	0,4	>0,5
3.	Eliminări vaginale sangv.	4	2,9±1,6	3	4,6±1,5	0,09	>0,5
4.	Dilatarea cervicală (≥3cm)	29	21,4±7,5	21	32,3±6,3	0,4	>0,5
5.	LC ≤ 25mm (PV)	90	66,6±4,9	52	80±5,5	2,08	<0,5
6.	LC ≤25mm (USG transvaginală)	55	40,7±6,6	22	33,8±6,2	0,5	<0,5

Menționăm că pacientele au acuzat dureri lomboabdominale asociate cu contractții uterine (1 în 10 min), în 88,4% (119) cazuri din lotul de bază și în 92% (60) respectiv în lotul de control; prin tușeul vaginal a fost apreciată scurtarea colului uterin - LC ≤ 25 mm (PV) în 66,6 % (90) în cazul pacientelor supuse tocolizei și în 80% (52) la cele fără tocoliză, în contrapondere prin aprecierea USG transvaginală LC ≤ 25 mm a fost constatată în 40,7% (55) în lotul de bază (cu tocoliză) și în 33,8%

(22) la cele fără tocoliză. Din 29 (21,4%) cazuri clinice din lotul de bază, cu dilatarea cervicală avansată (≥ 3 cm), 14,07 % (19) revin pacientelor la care putem considera tocoliza drept reușită, cu întârzierea nașterii mai mult de 24 ore de la apariția semnelor de tendință a evoluției nașterii premature. Conform datelor obținute de noi, simptomele de durere lomboabdominale și eliminările vaginale mucosangvinolente nu pot fi criterii veridice predictive în diagnosticul iminenței nașterii premature.

Datele ultrasonografiei transvaginale privind scurta-rea colului uterin ≤ 25 mm în lipsa efectuării tera-piei tocolitice arată că riscul relativ de naștere într-un interval mai mic de 48 ore a fost de RR 1,34, IC 95%, (0,69 - 2,61). Contracțiile uterine regulate cu o inten-sitate de 1 în 10 minute au apropiat evenimentul naște-rii cu un risc relativ de RR 3,16, IC 95%, 1,66 – 6,04; Evenimentul dilatării colului uterin (≥ 3 cm) a avut un risc de RR 5,82 , IC 95% , (4,69 - 5,06).

În lotul de studiu s-a aplicat tocolitiza la 135 pa-ciente, internate în secțiile de patologie sau direct în sala de naștere. Efect tocolitic s-a obținut după cum urmează: la utilizarea blocaților canalelor de calciu – în 92 (68,1%) cazuri - drept monoterapie, în alte 36 (26,6%) cazuri s-a folosit (nifedipina) în terapia de inițiere fiind apoi înlocuită cu un alt preparat, din cau-za intoleranței individuale a pacientei, deci în terapie secvențială; betamimetice (ginipral) s-au administrat în 12 cazuri (8,88%) în terapie secvențială, ca mono-terapie în doar 2 (1,4%) cazuri; MgSO₄ a fost utilizat în scop tocolitic în 14 (10,3%) cazuri, doar ca terapie secvențială; inhibitorul PG (indometacina) s-a folosit în 36 (26,6%) cazuri, însă ca preparat asociat, deci în terapie combinată și doar în 3 (2,2%) cazuri ca mono-

terapie; preparate spasmolitice au fost folosite în 12 cazuri (22,2%), combinarea preparatelor în tocoliză s-a observat în 36 de cazuri (26,6%).

În nașterea prematură iminentă, preparatul de elecție pentru tocoliză este blocantul canalelor de Ca (nifedipina), cu care în majoritatea cazurilor (96%) a fost inițiată terapia tocolitică, ca ulterior la intoleran-ța nifedipinei, să se recurgă la terapie secvențială cu b-mimetice (ginipral), sau să fie înlocuit cu MgSO₄. Antiinflamatoarele nesteroidice - inhibitori ai sintezei prostaglandinelor (indometacina), s-au în majoritatea cazurilor în terapie combinată.

Dacă e să ne referim la datele intermediare, până la implementarea protocolului clinic de tocoliză în naș-tere, observăm o dinamică pozitivă în corectitudinea prescripției preparatelor tocolitice, adică se dă preferință monoterapiei (68,1%), în special cu blocații ai canalelor de Ca (nifedipină), comparativ cu perioada precedentă (31,9%) și numai atunci când se constată o intoleranță individuală se recurge la terapie secvenția-lă cu un alt preparat (18,1%). Considerăm discutabilă prescripția de preparate spasmolitice (22%), precum și prescripția în terapie combinată a inhibitorilor sin-tezei prostaglandinelor (indometacina).

Tabelul 3

Modul și durata de aplicare a tocolizei

Preparatul și modul de administrare	Durata tocolizei (h)					N = 135		p
	$\leq 18h$	$>24h$	$\leq 48h$	$\leq 72h$	$>72h$	n	%	
Nifedipin monoterapie	1	4	8	26	53	92	68,1 \pm 4,8	>0,05
Nifedipin → Ginipral	1	3	3	3	2	12	28,1 \pm 2,9	
Nifedipin → MgSO ₄	2	2	5	4	1	14		
Nifedipin + Spasmolitic	3	6	2	1		12		
Nifedipin + Inh PG	0	0	4	15	17	36		
Ginipral	0	0	2	0		2	1,48	
Alte combinații	2	4	0	0		6	4,44	

→ terapie secvențială;

+ terapie combinată;

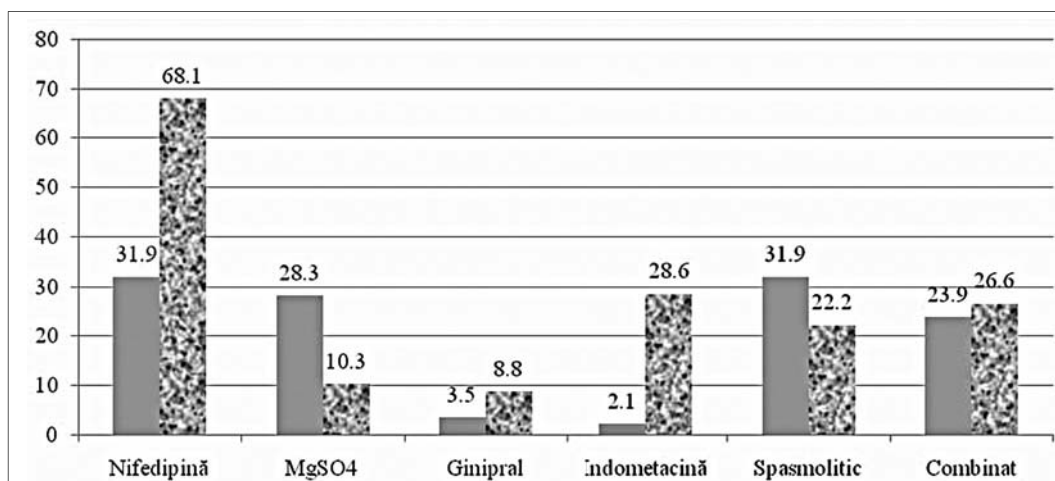


Fig.2 Adminstrarea preparatelor tocolitice pacientelor cu iminență de naștere prematură, comparativ anii 2013/2012 (%).

La 57 (42,22%) dintre pacientele care au primit tratament tocolitic s-a reușit anihilarea evoluției spre naștere prematură și după 72 h de tocoliză, au fost externate. În alte 57,88% cazuri sarcina a evoluat spre

naștere prematură, dar cu o reușită de amânare între 48-72 h în 34 (25,1%) cazuri, cu 24-48 h în 37(27,4%) cazuri și cu mai puțin de 18 h în 7 (5,18%) cazuri.

Tabelul 4.

Durata amânării nașterii premature

Timpul (h)	Tocoliză + (N=135)		Tocoliză – (N=65)		p
	n	%	n	%	
≤18	7	5,18±2,1	28	43,07±5,4	>0,05
24-48	37	27,40±7,3	11	16,92±6,9	>0,05
>48-72	34	25,18±7,5	16	24,61±7,1	>0,05
>72 (externate)	57	28,5	-	-	-

Nașterea s-a reușit de întârziat în cazul monoterapiei cu un blocant al canalelor de Ca (nifedipină) cu mai mult de 24 h în 95% cazuri, dintre care la fel s-a reușit adepăși și bariera de 48 h în 85% cazuri. Menți-

onăm că pacientele la care nu s-a aplicat terapia tocolitică oportună au născut într-un interval mai scurt de 18 ore în 43,07% (28) cazuri (tab.4).

Tabelul 5

Reușita profilaxiei cu doze complete de corticosteroizi în urma efectuării tocolizei

Dexamethason 24 mg/24h	Nr N	complet			incomplet			Nu s-a efectuat	
		n	%	p	n	%	p	n	%
Tocoliză –	65	41	63±7,5	>0,05	23	35,5±3,8	>0,05	1	1,53
Tocoliză +	78	71	91±3,3		7	9,8±3,2		0	0

Tabelul 6

Termenul sarcinii la momentul nașterii premature

Termenul de sarcină	Nr. N	24–27s.a.+6z.			28-33s.a.+6z.		
		n	%	p	n	%	p
Tocoliză –	65	9	13,84±3,9	>0,05	56	86,15±4,6	>0,05
Tocoliză +	78	12	15,38±3,5		66	84,61±4,4	

S-a reușit de efectuat profilaxia SDR cu doze complete de corticosteroizi în 91,02 % pe fond de tocoliză și s-a atestat cotă de 64,61% în lotul pacientelor la care nu s-a recurs la tocoliză.

Spre naștere cu prematuritate extremă la 24–27s.a.+6z., au evoluat 14,68% paciente din ambele loturi cu o cotă similară și 85,31% au cuprins termene de la 28-33s.a.+6z., fără diferență procentuală semnificativă între loturi.

Tabelul 7

Durata perioadei alichidiene și efectuarea antibioprofilaxiei/terapii

Ore (h) alichidiene	Tocoliză + n=78		Tocoliză – n=65		p	Profilaxia antibacteriană				
	n	%	n	%		Tocoliză +		Tocoliză –		p
						n	%	n	%	
≤18	32	41±4,4	28	43±5,2	>0,05	4	5,1±2,8	18	27,6±4,1	>0,05
≤24	6	7,6±2,3	16	24,6±2,1	>0,05	6	7,6±2,4	16	24,6±3,3	>0,05
≤48	25	32±5,2	12	18,4±6,8	>0,05	23	29,4±4,6	12	18,4±3,4	>0,05
≤72	10	12,8±3,6	9	13,8±4,2	>0,05	10	12,8±2,3	9	13,8±2,6	>0,05
>72	5	6,4				5	6,4			

Reieșind din datele expuse mai sus (tab.7) observăm că în 40 (51,2%) cazuri din lotul cu tocoliză s-a reușit amânarea nașterii cu peste 24 h chiar pe fond de rupere precoce a pungii amniotice, cu realizarea efectului de profilaxie a SDR, pe când în lotul unde nu s-a recurs la tocoliză efectul presupus s-a realizat în doar 21 (32,3%) cazuri.

Semne de corioamnionită s-au observat exclusive

la parturientele cu RPM, la care timpul de tocoliză a depășit intenționat mai mult de 72 de ore din cauza evoluției nașterii premature la termene extreme, de 24 - 28 de săptămâni complete, pe când la parturientele cu o tocoliză pe o durată limitată la 48 ore și administrare profilactică a antibioterapiei din momentul inițierii tocolizei această manifestare n-a fost înregistrată (tab.8).

Tabelul 8

Evoluția nașterii cu semne de corioamnionită la pacientele supuse sau nu tocolizei

Lotul de studiu	Nr.	Corioamnionita manifestată pe parcurs		Corioamnionita s-a asociat în naștere		Total în cadrul lotului	
		N	n	%	n	%	n
Tocoliză –	65	10	15,38	8	12,30	18	27,69
Tocoliză +	78	0	0	7	8,97	7	8,97

Rezultatele CTG din lotul de studiu fără tocoliză au fost calificate drept suspecte sau patologice în 75 % (27) cazuri, comparativ cu 27% (15) din lotul cu tocoliză ($p < 0,01$), ceea ce ne sugerează importanța esențială a monitorizării fătului în conduita terapeutică a

acestor paciente. Aceste rezultate denotă importanța inițierii terapiei tocolitice chiar dacă evoluția înaintea cu certitudine spre naștere prematură, aplicarea tocolizei reduce agresivitatea contracțiilor uterine asupra fătului prematur (tab. 9).

Tabelul 9

Cardiotocografia suspectă sau patologică

Lotul de studiu	Nr. CTG	Calificarea cardiotocografiei								
		N	%	p	S	%	p	P	%	p
Tocoliză –	36	9	25±4,9	>0,05	17	47,2±4,7	<0,01	10	27,7±5,2	>0,05
Tocoliză +	78	49	62,8±6,9		9	11,5±3,2		6	7,6±2,1	

N – CTG caracterizată drept normală;

S - CTG apreciată drept suspectă;

P- CTG caracterizată drept patologică.

În 7,69% (6) cazuri din cadrul (lotul de bază) când CTG a fost caracterizată drept patologică nașterea a fost rezolvată prin operație cezariană în regim de urgență. La fel s-a rezolvat sarcina în 5 (7%) cazuri din

lotul de control, totodată în acest lot s-a atribuit calificativul CTG patologică și în 5 cazuri din cauza tahicardiei persistente la făt pe fundalul evoluției nașterii cu corioamnionită.

Tabelul 10

Starea nou-născutului, la primul examen efectuat de către neonatolog

Scor Apgar (puncte)	1 min						5 min					
	≤ 3	%	4-5	%	≥ 6	%	≤ 3	%	4-5	%	≥ 6	%
Tocoliză –	4	6,1	25	69,2	36	55,3	3	3	17	26,1	45	69,2
Tocoliză +	2	2,5	9	11,5	67	85,8	1	1,2	9	11,5	72	92,3

La primul examen neonatal cu scor Apgar ≤ 3 p au fost apreciați 2 (2,5%) nou-născuți din lotul de bază, inclusive 1 caz cu tocoliza combinată: nifedipină + spasmolitic (papaverină) și un caz cu terapie tocolitică secvențială nifedipină → MgSO₄. Din lotul

copiilor a căror mame n-au primit preparate tocolitice, scor Apgar mic s-a atestat la 4 (6,1%) nou-născuți. Cazurile au coincis cu prezența manifestărilor de corioamnionită asociată în naștere.

Tabelul 11

Coraportul evoluției SDR al nou-născutului și a morbidității cofactoriale pe fond de prematuritate limitrofă sau extremă la copiii pacientelor expuse sau nu tocolizei

Caracteristici	Tocoliză + n - 78		Tocoliză – n - 65		Semnificația p
	abs	%	abs	%	
Secția reanimare nou-născuți	49	62,8±6,3	47	72,3±8,1	>0,05
P07.22 Imaturitate extremă	9	11,5±5,7	9	13,8±5,9	>0,05
P07.03 Greutate la naștere foarte mică (750 - 999g)	9	11,5±5,7	7	10,7±5,4	>0,05
P07.12 Alte greutați mici la naștere	26	33,3±4,8	25	38,4±4,3	>0,05
P22.0 Sindromul de suferință respiratorie a n.n.	31	39,7±2,3	35	53,3±3,1	>0,05
P29.3 Persistența circulației fetale	11	14,1±2,1	9	13,8±2,9	>0,05
P23 Pneumonie congenitală	4	5,1±2,3	10	15,3±2,6	>0,05
P26.1 Hemoragie pulmonară masivă survenind în perioada perinatală	1	1,2	2	3,07	--

P52.0 Hemoragie intraventriculară, subarahnoidiană (netraumatică)	2	2,5±1,3	3	4,6±1,2	>0,05
P59.0 Hiperbilirubinemia prematurității	21	26,9±5,6	20	30,7±5,8	>0,05
P90 Convulsii ale nou-născutului	1	1,2	1	1,5	-
P36.9 Sepsis bacterian la nou-născut, nespecificat	1	1,2	1	1,5	-
A necesitat suport respirator (T11)	10	12,8±2,4	16	24,6±3,2	>0,05

Sindromul de suferință respiratorie a fost constatat în 53,38% (35) cazuri la copiii născuți de mame care n-au fost supuse tocolizei, în contrapondere cu 39,7% (31) copii ai mamelor care au fost supuse tocolizei, posibil datorită profilaxiei depline cu corticosteroizi care a atins peste 91%. Nou-născuții prematuri ai mamelor cu tocoliză au necesitat tratament de înaltă performanță în 62,8 % (49) cazuri și alții 37,2% de îngrijiri și monitorizare a prematurului la postul intensiv al secției de terapie intensivă, comparativ cu 72,3% copii ai mamelor fără terapie tocolitică. Nu avem dovezi suficiente de-a asocia persistența circulației fetale, 14,10% (11), cu preparatele antiinflamatorii nesteroidice (indometacina) folosite combinat în tratamentul tocolitic, având în vedere rezultatul asemănător - 13,84% (9) – înregistrat la contingentul de paciente care nu a fost supus acestui tip de tratament.

Concluzii:

- Riscul relativ al nașterii premature în primele 48 h constituie RR 2.25, IC 95% (1,52-3,32) la gravidele ce au activitate de muncă nefavorabilă (stresantă fizic și psihic), iar aplicarea terapiei tocolitice la momentul oportun poate reduce acest risc - RR 1,40 IC95% (1,06-1,85).

- Scurtarea colului uterin ≤ 25 mm (USG transvaginală) este asociată cu un risc de RR 1,34, IC 95%, (0,69 - 2,61) al nașterii premature într-un interval mai mic de 48 ore în cazul când nu se recurge la tocoliză. Contractiile uterine regulate de o intensitate de 1 în 10 minute apropiate evenimentul nașterii cu un risc relativ de RR 3,16, IC 95%, 1,66 – 6,04, dilatarea colului uterin (≥ 3 cm) prezintă riscul de RR 5,82 , IC 95% , (4,69 - 5,06).

- Nașterea s-a reușit de întârziat în cazul monoterapiei cu blocant al canalelor de Ca (nifedipină) cu mai mult de 24 h în 95%, la fel s-a reușit a depăși și bariera de 48 h în 85% cazuri. Pacientele la care nu s-a aplicat terapia tocolitică oportună au născut într-un interval mai scurt de 18 ore în 43,07% cazuri.

- Fundalul tratamentului tocolitic în limitele a 48 h a avantajat realizarea profilaxiei (SDR) complete cu corticosteroizi în 91,02 % cazuri comparative cu 64,61% cazuri în lotul pacientelor la care nu s-a recurs la tocoliză, ceea ce a redus necesitatea terapiei intensive neonatale cu 10,5% a nou-născuților prematuri proveniți din mame care au primit tratament tocolitic și cu 13,6% incidența sindromului de detresă respiratorie în rândul acestora.

Bibliografie

1. **Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H.** Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2005.

2. **Chichester: John Wiley & Sons. GA, Carbonne B.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2004.

3. **Çalışkan E, Öztürk N, Aykan B, Yalvaç S, Dilbaz B, Haberal A.** Analysis of 47145 deliveries in a tertiary centre: an epidemiological view. Gynecology obstetrics and reproductive medicine 2003;9:88-91.

4. **Ingemarsson I, Lamont RF.** An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica 2003;82:1-9.

5. **Darmstadt GL, Lawn JE, Costello A.** Advancing the state of the world's newborns. Bulletin of the World Health Organization 2003;81:224-225.

6. **Savitz DA, Blackmore CA, Thorp JM.** Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. American journal of obstetrics and gynecology 1991;164:467-471.

7. American College of Obstetrics and Gynecology Practice Bulletin. Management of preterm labour. Obstetrics and gynecology 2003;101:1039-1046.

8. **İvit H, Köksal A, Yavuzşen HT, Çukurova K, Keklik A, Yıldız A, Zeybek.** Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labour. Türkiye klinikleri jinekoloji ve obstetrik dergisi 2003;13:26-30.

9. **Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS.** Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labour: a metaanalysis with an indirect comparison of randomized trials. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2003;110:1045-1049.

10. **Ananth CV, Vintzileos AM.** Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. J Matern Fetal Neonatal Med 2006;19:773-82.

11. **Hoyert DL, Mathews TJ, Menacker F, Strobino DM, Guyer B.** Annual summary of vital statistics: 2004. Pediatrics 2006;117:168-83.

12. **Crowley P.** Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2000(2):CD000065.

13. **King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B.** Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2003(1):CD002255.

14. **King J, Flenady V, Cole S, Thornton S.** Cyclo-

oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*2005(2):CD001992.

15. Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*2004(4):CD004352.

16. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *Br J Obstet Gynaecol*2001;108:133-42.

17. French/Australian Atosiban Investigators Group. Treatment of preterm labour with the oxytocin antagonist atosiban: a double-blind, randomized, controlled comparison with salbutamol. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2001;98:177-85.

18. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Khan KS. Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labour—a systematic review. *Med Sci Monit*2002;8:RA268-73.

19. Major CA, Lewis DF, Harding JA, Porto MA, Garite TJ. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol*1994;170(1 Pt 1):102-6.

20. Norton ME, Merrill J, Cooper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the adminis-

tration of indomethacin for preterm labour. *N Engl J Med*1993;329:1602-7.

21. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labour: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol*1997;90:230-4.

22. Van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trials: effectiveness and safety aspects. *Br J Obstet Gynaecol*2005;112(suppl 1):79-83.

23. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2006;126:137-45.

24. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med*2007;357:477-87.

25. Rosen LJ, Zucker D, Oppenheimer-Gazit V, Yagel S. The great tocolytic debate: some pitfalls in the study of safety. *Am J Obstet Gynecol*2001;184:1-7.

26. Venulet J, Bankowski Z. Harmonising adverse drug reaction terminology: the role of the Council for International Organizations of Medical Sciences. *Drug Saf*1998;19:165-72.

27. Meyboom RH, Hekster YA, Egberts AC, Gribnau FW, Edwards IR. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf* 1997;17:374-89.

© K. Boiciuc, D. Badicean, V. Scurtu, Ecaterina Plîngau², Natalia Uşurelu, Victoria Sacară¹

K. Boiciuc¹, D. Badicean¹, V. Scurtu¹, Ecaterina Plîngau², Natalia Uşurelu, Victoria Sacară¹
**TROMBOFILIA EREDITARĂ CA UNA DIN PRINCIPALELE CAUZE ALE PROBLEMELOR
REPRODUCTIVE LA FEMEILE DIN REPUBLICA MOLDOVA**

1-Institutul Mamei și Copilului, (director Ștefan Gațcan, dr. med., conf. cercet.)

2- Universitatea Academiei de Științe a Moldovei

SUMMARY

**HEREDITARY THROMBOPHILIA AS ONE OF THE MAIN CAUSES OF REPRODUCTIVE PROBLEMS
IN WOMEN FROM MOLDOVA**

Cuvintele Cheie: RPL, Trombofilie ereditara, Leiden, Protrombin, gena VKORC1

Miscarriage is considered one of the most common gestational complications and a major problem of contemporary society. Pregnancy losses have multiple causes, while thrombophilic complications have a higher percentage. In the last decade the research of hereditary thrombophilia associations with miscarriages has increased considerable and recently thrombophilia has been postulated as a cause of recurrent pregnancy loss (RPL). Research design was constructed as case-control type. The case group was represented by 274 patients with reproductive losses and control group by 68 patients with two or more births. The aim of this study was to identify genetic factors that lead to the formation of thrombosis (F2 G20210A, G1691A F5, VKORC1 C1173T and G1639A VKORC1), involved in fibrinolysis (PAI-1 4G / 5G), and their association with reproductive disorders. Odd ratio analysis revealed that mutation G1691A of F5 gene (Leiden mutation) (OR 6.86, 95%CI

0.90, 52.48, $p < 0.05$) and G20210A mutation of F2 gene (OR 2.18, 95%CI 0.26, 18.13, $p > 0.05$) were associated with two or more reproductive loss being a major risk factor for normal development of pregnancy. It was determined that the gene polymorphism of plasminogen activator inhibitor (PAI-1 4G/5G), which regulates fibrinolysis process does not influence the normal course of pregnancy. VKORC1 gene is responsible for the activation of vitamin K and therefore would indirectly influence blood homeostasis. Study of VKORC1 gene polymorphisms (C1173T, G1639A) revealed association of homozygous genotype (T1173T, OR 3.26, 95%CI 1.07, 9.91, $p > 0.05$) with increased risk of complications during pregnancy. Obtain results emphasize the necessity of hereditary thrombophilia molecular screening in women with RPL.

РЕЗЮМЕ

НАСЛЕДСТВЕННАЯ ТРОМБОФИЛИЯ, КАК ОДНА ИЗ ОСНОВНЫХ ПРИЧИН НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: невынашивания беременности, тромбофилия, фибринолиз.

Актуальность. Невынашивание беременности является одним из самых распространенных осложнений гестационного периода и главной проблемой современного общества. Выкидыши имеют несколько причин, из которых значительная часть принадлежит тромбофилическим осложнениям. Научная деятельность последних 10 лет в области ассоциации тромбофилией с невынашиванием беременности у женщин заметно увеличилось, а недавно тромбофилия была постулирована как причина выкидышей (RPL). Данное исследование проведено по типу случай-контроль в которой участвовали 274 женщины, включенных в группу больных и 68 женщин из контрольной группы.

Цель изыскания заключалась в изучении молекулярно-генетических факторов, которые приводят к тромбообразованию (F2 G20210A, G1691A F5, VKORC1 C1173T и G1639A VKORC1); к нарушению фибринолиза (PAI-1 4G/5G), и их связь с репродуктивными расстройствами.

Результаты анализа Odd Ratio мутаций G1691A (Leiden) из гена F5 (OR 6.86, 95% CI 0,90, 52,48, $p < 0,05$) и G20210A (OR 2,18, 95% CI 0,26, 18,13, $p > 0,05$) из гена F2 показали ассоциацию с двумя или более выкидышами, будучи основным фактором риска для нормально протекающей беременности. Было установлено, что полиморфизм гена ингибитора активатора плазминогена (PAI-1 4G/5G) который регулирует фибринолиз не влияет на нормальный ход беременности. Ген VKORC1 имеет функцию активации витамина K и, следовательно, может косвенно влиять на гомеостаз крови. Анализ полиморфных вариантов C1173T и G1639A гена VKORC1 показал, что гомозиготный генотип по мутантный аллель T1173T ассоциирован с повышенным риском осложнений во время беременности (OR 3,26, 95% CI 1,07, 9,91, $p > 0,05$).

Выводы. Полученные результаты подчеркивают необходимость молекулярного скрининга факторов наследственной тромбофилии у женщин с повторными выкидышами.

Introducere:

Una dintre cele mai importante probleme ale obstetricii practice o reprezintă avortul spontan recurent. În prezent, în literatura mondială este acceptat termenul de „pierdere recurentă a sarcinii” (Recurrent Pregnancy Loss - RPL), care este definită ca pierderea consecutivă de două sau mai multe ori, a sarcinii, afectând 1% din cuplurile ce încercară să conceapă un copil [6, 7]. Fiziopatologia pierderilor de sarcină este complexă și prost înțeleasă. Pierderile recurente ale sarcinii au multiple cauze printre care se numără: cauze genetice, endocrine, imunologice, infecțioase, patologia uterului, trombofilia. Cu toate acestea, chiar și după investigații detaliate, mai mult de 80% din cazuri rămân inexplicabile [7]. În baza rezultatelor histologice ce au depistat infarct extins și necroze în placentele femeilor cu sindrom antifosfolipidic, s-a presupus că tromboza utero-placentară poate duce la infarct placentar, urmat de deces fetal [8, 4]. Prin urmare, în ultimii 10 ani, interesul studiilor de asociere a trombofiliei cu pierderile de sarcină a crescut remarcabil, iar recent trombofilia a fost postulată ca o cauză a RPL [9, 4].

Trombofilia, la rândul său, poate fi dobândită, ca în cazul sindromului fosfolipidic, sau ereditară și cauzată de: mutațiile Leiden a factorului V de coagulare, G20210A din gena F2, de polimorfismul PAI-1.

Unul dintre cei mai frecvenți factori trombofilici ereditari este mutația Leiden (OMIM 188055). Trombofilia ereditară cauzată de mutația Leiden este moștenită într-o manieră autosomal dominantă, iar expresivitatea este variabilă și influențată de mediu [10,11]. Mutația Leiden este o mutație de tip missense fiind localizată în gena F5 (localizarea pe cromozom – 1q24), și cauzată de substituția G cu A în poziția 1691 a genei care duce la formarea unei proteine rezistente la clivajul și inactivarea de către proteina-C activată [4, 10,11]. Alela mutantă a factorului Leiden poate cauza creșterea riscului de pierdere a sarcinii de două sau chiar trei ori și, eventual, de alte complicații ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia, întârzierea creșterii fetale și desprinderea de placentă.

Un alt factor genetic care poate duce la manifestarea trombofiliei ereditare (OMIM 176930) este mutația G20210A din gena F2 (11p11.2) . Această codifică factorul II de coagulare sau protrombina

(EC 3.4.21.5), o glicoproteină dependentă de vitamina K sintetizată în ficat ca zimogen inactiv. Mutația *G20210A* din gena *F2* este cauzată de tranziția *G* cu *A* în poziția 20210 din regiunea 3' netranslată a genei. Aceasta la rândul său duce la creșterea valorilor protrombinei plasmatice și a riscului de tromboză venoasă [1,4,11]. Există ipoteza că nivelele crescute de protrombină ar putea afecta funcțiile placentei prin influențarea mecanismului pivotant, cum ar fi adeziunea celulară, proliferarea mușchiului neted și vasculogeneză [12].

Inhibitorul activatorului de plasminogen endotelial (*PAI-1*) este codificat de gena *SERPINE1* (17q22.1) care este un membru al familiei inhibitorilor de proteaze serinice, inhibă activatorul tisular al plasminogenului (PLAT) și activatorul de plasminogen urokinazic (PLAU). PLAT și PLAU activează proteolitic plasminogenul transformând-l în plasmînă, care descompune cheagurile de fibrină. Astfel, *PAI-1* reglează negativ fibrinoliza și împiedică dezvoltarea cheagurilor [13, 14]. Anterior s-a demonstrat că nivelele plasmatice ridicate de *PAI-1* (OMIM 173360) sunt legate de deleția/inserția a 1-pb de guanină (*4G/5G*) în promotorul genei *SERPINE1*. Alela *4G* este asociată cu o mai mare transcriere și activitate a *PAI-1* plasmatic. Deși ambele alele leagă un activator transcripțional, alela *5G* de asemenea leagă un represor la site-ul de legare suprapus. În absența represorului, alela *4G* induce creșterea nivelului de transcripție a proteinei *PAI-1* [11, 15, 16].

Vitamina K reprezintă un factor necesar pentru o bună funcționare a cascadei de coagulare, fiind în forma sa activă un cofactor endogen pentru un șir de factori de coagulare ca *F2*, *F7*, *F9*, *F10*. Gena *VKORC1* codifică vitamina K epoxid reductaza subunitatea 1 care joacă un rol important în activarea vitaminei K [11, 17]. Cercetările anterioare au arătat o interdependență între polimorfismele genei *VKORC1* și sensibilitatea sau rezistența la Warfarină utilizată în calitate de anticoagulant. Rieder și colab., în 2005, a observat legitatea: cantitatea de ARNm a genei *VKORC1* variază în funcție de haplotip, care este compus dintr-o anumită combinație de polimorfisme ale acestei gene. Astfel, mecanismul molecular al răspunsului față de doza de warfarină poate fi reglată la nivel transcripțional [18]. Mai târziu Limdi (2008) și colab. au stabilit că polimorfismele în gena *VKORC1*, *C1173T* (rs9934438) și *G1639A* (rs9923231), sunt cei mai buni predictorii ai dozei de warfarină [19]. La momentul actual apar articole care se referă la cercetarea polimorfismelor *C1173T* și *G1639A* ale genei *VKORC1* la pacienții cu boli cauzate de hipercoagularea sângelui [20, 21].

Prezentul studiu este de tip caz-control și are ca scop studierea molecular genetică a factorilor ce duc la formarea trombozelor (*F2 G20210A*, *F5 G1691A*, *VKORC1 C1173T* și *VKORC1 G1639A*), identificarea

genelor implicate în fibrinoliză (*PAI1 4G/5G*) și stabilirea asocierii lor cu dereglări reproductive (infertilitate feminină).

Materiale și metode:

Drept material al cercetării au servit 68 de mostre de ADN colectate de la femei cu două sau mai multe sarcini pozitive, care a reprezentat grupul control, și 273 de mostre de ADN făcând parte din grupul de cercetare, care la rândul său a fost divizat în 3 subgrupe:

1. Femei cu nici o sarcină pozitivă (infertilitate) – gr. 0
2. Femei cu o sarcină pierdută – gr. 1
3. Femei cu două sau mai multe pierderi reproductive – gr. 2

Grupurile de cercetare nu se deosebeau de cel de control fiind de o vârstă medie apropiată (tab.1) și făcând parte din aceeași populație.

Identificarea polimorfismelor care determină hipercoagularea sângelui (*FV G1691A*, *FII G20210A*, *PAI1 4G/5G*) și a polimorfismelor genei ce răspunde de activarea vitaminei K (*VKORC1 C1173T*, *G1639A*) a fost realizată prin metoda PCR, urmată de clivarea ADN amplificat cu o restricțază site-specifică (RFLP).

Tabelul 1.

Caracterizarea după vârstă a grupurilor cu pierderi reproductive și grupul control

	Vârsta medie
Femei cu nici o sarcină pozitivă (infertilitate), n=31	34,8±4,4
Femei cu o sarcină pierdută, n=46	32,1±5,1
Femei cu două sau mai multe pierderi reproductive, n=196	33,7±6,1
Grup control, n=68	33,1±5,7

Analiza PCR-RFLP

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) s-a realizat cu amplificatorul Eppendorf MastercyclerPro. Amplificarea regiunilor specifice de ADN a fost efectuată într-un amestec de reacție cu volumul de 25μl care conținea: 0,2 mM de fiecare dNTP, 0,6-0,7 U DreamTaq DNA Polymerase, 0,5-1 μg de ADN matriță, 0,25 μM de fiecare primer (forward și reverse), 2,5μl de 10X DreamTaq™ Green Buffer (KCl, (NH₄)₂SO₄), 20 mM MgCl₂.

Restricția (RFLP) a fost executată într-un amestec de reacție care include 5-7 μl de amplificat, 5 U de restricțază (Thermo Scientific, SUA) și 1 μl soluție tampon. Electroforeza fragmentelor restricționate s-a efectuat în PAGE de 8% pentru o rezoluție de separare mai mare.

Mutația Leiden (*F5 G1691A*) este depistată prin amplificarea unui fragment de ADN de 229 pb din gena factorul 5 (*F5*) din cascada de coagulare cu utilizarea primerilor specifici elaborați (5'-gaaaatgatccagctgctt-3' și 5'-ttgaaggaaatgccccatta-3') și urmată de

clivarea cu restricțaza *Mnl I*. În cazul alelei normale se obțin 3 fragmente cu mărimile 37 pb, 77 pb, 115 pb, iar în cazul prezenței mutației se pierde un site de restricție și se obțin doar 2 fragmente 77 pb și 152 pb. Pentru determinarea mutației în poziția G20210A din gena factorului 2 (*F2*) se amplifică 345 pb, utilizând primerii descriși în literatura de specialitate [1], apoi se restrictează cu enzima *Hind III*. În cazul prezenței mutației apare site-ul de restricție cu vizualizarea a două fragmente 345 pb și 330 pb. Polimorfismul 4G/5G al factorului *PAI-1* se identifică prin amplificarea PCR în baza praimerilor specifici [2], urmată de analiza restricționară cu *BsII*. Genotipul homozigot după alela normală (*5G/5G*) este caracterizat prin prezența fragmentelor de 77 și 22 pb, iar genotipul homozigot - după alela mutantă (*4G/4G*) 98 pb.

Polimorfismul *C1173T* al genei *VKORC1* este identificat în baza analizei PCR cu primeri specifici (5'-tgacatggaatcctgacgtg- 3' și 5'-tgattgaggatgctgtcctg-3'), iar ampliconul (290 pb) obținut este supus analizei de restricție cu enzima *Hinf I*. Genotipul homozigot după alela normală (*C1173C*) poate fi identificat prin prezența unei benzi de 290 pb, iar genotipul homozigot după alela mutantă (*T1173T*) - de 250 pb. Pentru determinarea polimorfismului *G1639A* din gena *VKORC1* au fost amplificate 390pb cu utilizarea primerilor specifici [3], urmată de analiza restricționară cu enzima *Msp I*. Genotipul homozigot după alela normală (*G1639G*) se caracterizează prin prezența unei benzi de 390 pb, iar genotipul homozigot după alela mutantă (*A1639A*) - de benzile 260 pb și 130 pb.

Analiza statistică

Analiza statistică a datelor s-a efectuat cu ajutorul testului Chi-pătrat (X^2) utilizat pentru compararea a două distribuții observate în scopul stabilirii omogenității grupurilor de cercetare ($X^2 < 3,84146$ pentru $df=1$).

În plus, a fost calculat raportul de șanse (OR) și intervalele de încredere de 95% între grupurile de cercetare și grupul control, iar valorile $p < 0,05$ au fost considerate semnificative statistic. În statistică, OR reprezintă unul dintre cele trei moduri principale de

cuantificare a prezenței sau absenței asocierii între două proprietăți dintr-o populație anumită și este des utilizat în studiile medicale de tipul caz-control. Valoarea $OR > 1$ demonstrează o asociere puternică între două proprietăți, pe când valori $OR < 1$ o asociere slabă.

Rezultate și discuții:

Au fost identificate și analizate mutațiile ce duc la formarea trombozelor (*F2 G20210A*, *F5 G1691A*, *VKORC1 C1173T* și *VKORC1 G1639A*) și genele implicate în fibrinoliză (*PAI-1 4G/5G*) la femei fără pierderi reproductive.

Mutația Leiden afectează site-ul de interacțiune cu proteina-C activă, astfel obținând rezistență la inactivare și, ca rezultat, crește riscul trombofiliei [4, 10,11]. Studiarea frecvenței mutației Leiden în grupurile de cercetare și cel control, utilizând testul Chi-pătrat, nu a demonstrat o deviație statistic semnificativă de la echilibrul Hardy-Weinberg (gr.0 $X^2 = 0,3559$; gr.1 $X^2 = 0,0222$; gr.2 $X^2 = 0,5634$; control $X^2 = 0,0045$; $df=1$, $p > 0,05$).

S-a observat că frecvența alelei după mutația Leiden are o pondere cu mult mai mare în grupurile de cercetare, ea fiind cea mai des întâlnită în subgrupul cu infertilitate feminină (0,097), urmată de grupul cu 2 sau mai multe pierderi reproductive (0,051) și cel cu un avort spontan (0,022), în comparație cu grupul control (0,009) (tab.2).

Prin compararea ponderii genotipurilor genei *F5 G1691A* dintre grupurile de cercetare și cel control se evidențiază o frecvență ridicată a genotipului heterozigot (*G1691A*) la grupul cu infertilitate (0,175), urmată de grupul cu 2 pierderi reproductive (0,096) și cel cu un avort spontan (0,042) decât în cel de control (0,017). S-a observat că în toate loturile cercetate nu au fost identificate genotipuri homozigote după alela mutantă (*F5 G36721G*). Acest fapt poate fi explicat prin creșterea de 5-7 ori a riscului de apariție a trombozei în cazul genotipurilor heterozigote și de 80 de ori la genotipurile homozigote după alela mutantă [22], ceea ce ar majora considerabil riscul de avort spontan.

Tabelul 2.

Frecvența alelică a factorilor genetici ai trombofiliei ereditare (părți procentuale)

Denumirea mutației	Femei cu nici o sarcină pozitivă (infertilitate)		Femei cu o sarcină pozitivă		Femei cu două sau mai multe avorturi spontane		Grupul control	
	Alela normală	Alela mutantă	Alela normală	Alela mutantă	Alela normală	Alela mutantă	Alela normală	Alela mutantă
<i>F5 G1691A</i>	0,9032	0,0968	0,9787	0,0213	0,9492	0,0508	0,9912	0,0088
<i>F2 G20210A</i>	0,9629	0,0371	0,9889	0,0111	0,9798	0,0202	0,9906	0,0094
<i>PAI1 4G/5G</i>	0,4655	0,5345	0,5526	0,4474	0,4699	0,5301	0,4821	0,5179
<i>VKORC1 C1173T</i>	-	-	-	-	0,5769	0,4231	0,6765	0,3235
<i>VKORC1 G1639A</i>	-	-	-	-	0,5714	0,4286	0,5368	0,4632

Pentru a demonstra influența mutației Leiden asupra problemelor reproductive s-a efectuat raportul de șanse la loturilor cercetate. O asociere puternică s-a observat în cazul grupului cu infertilitate OR, având o valoare de 13,44 (95% CI 1,54; 117,58; $p < 0,05$) și în cazul grupului cu 2 sau mai multe pierderi de sarcină (OR 6,33, 95% CI 0,83; 48,22; $p < 0,05$) (tab.3).

În decursul a aproximativ 10 ani cercetările în vederea asocierii trombofiliei ereditare cu pierderile de sarcină au crescut considerabil. Multe studii de tipul caz-control prezintă o asociere între mutațiile genelor trombofilice și RPL, dar altele nu detectează nici o asociere, în funcție de populația studiată. În prezenta cercetare noi am identificat o interlegătură strânsă între mutația Leiden și RPL, mai ales în cazul femeilor cu 2 sau mai multe pierderi reproductive.

Se poate observa că valoarea OR este cea mai mare în cazul grupului cu infertilitate (OR 13,44) (tab.3). Aceasta demonstrează o strânsă legătură între prezența genotipului heterozigot după mutația Leiden și infertilitatea feminină. Același lucru poate fi observat și în cazul femeilor cu două sau mai multe pierderi, numai că asocierea nu este așa de pronunțată (OR 6,33). Din datele obținute de noi se poate concluda că absența mutației G1691A din gena F5 are o influență majoră la decurgerea normală a sarcinii și de aceea ar fi necesară cercetarea acestei mutații la femeile cu două sau mai multe pierderi reproductive pentru tratarea corectă cu anticoagulante.

Mutația *G20210A* din gena *F2* care codifică FII de coagulare sau protrombina duce la creșterea valorilor protrombinei plasmatice și, la rândul său, a riscului de apariție a trombozei venoase [1,4,11] sau a complicațiilor în cursul sarcinii. Testul Chi-pătrat utilizat pentru stabilirea omogenității grupurilor cercetate nu a demonstrat o deviație statistic semnificativă (gr.0 $X^2 = 0,0399$; gr.1 $X^2 = 0,0057$; gr.2 $X^2 = 0,0842$; control $X^2 = 0,0048$; $df=1$, $p > 0,05$).

Analizând frecvența alelică după mutația *F2 G20210A*, am observat o incidență mai mare a alelei mutante în grupul cu infertilitate (0,037), în grupul cu două sau mai multe avorturi spontane (0,0202) și în grupul cu o sarcină pozitivă (0,011) decât în lotul control (0,009) (tab.2).

Totodată, că genotipul homozigot după alela mutantă, la fel ca în cazul mutației Leiden, nu a fost depistat în niciunul din grupurile de cercetare. Cauzele acestui fenomen pot fi aceleași ca și în cazul mutației Leiden. Frecvența genotipului heterozigot în grupul control (0,019) a fost mai mică în comparație cu loturile de cercetare la care frecvența cea mai ridicată a fost identificată la grupul cu infertilitate (0,071), urmată de grupul cu două sarcini (0,039) și grupul cu o sarcină pierdută (0,011).

Analiza raportului de șanse nu a demonstrat o asociere statistic semnificativă a acestei mutații cu pierderile de sarcină, cu toate că valorile OR au fost mai

mari ca 1, ceea ce denotă o acțiune negativă asupra sarcinii. Cea mai mare valoare OR a fost depistată în grupul cu infertilitate (OR 4,16, 95% CI 0,36; 48,08; $p > 0,05$) urmată de grupul cu 2 sau mai multe avorturi (OR 2,19, 95% CI 0,27; 17,9; $p > 0,05$) și cel cu o pierdere de sarcină (OR 1,89, 95% CI 0,07; 19,45; $p > 0,05$) (tab.3).

Cercetările arată că purtătorii mutației *G20210A* din gena *F2* pot avea nivelul protrombinei de 1,5-2 ori mai mare decât în mod normal [5]. Pihusch și colab. (2001) a studiat mutațiile factorilor de coagulare și a constatat că genotipul heterozigot după mutația *G20210A* a avut o frecvență mai mare la pacientele cu avorturi în primul trimestru de sarcină. În afară de activarea fibrinei, trombina activează de asemenea, componente tisulare reprezentate în placentă și induce răspunsuri celulare. În opinia lor nivelele crescute de protrombină ar putea afecta funcția placentară prin influențarea unor mecanisme pivotale, cum ar fi adeziunea celulară, proliferarea mușchiului neted și vasculogeneza [22].

În grupurile de cercetare ale studiului nostru nu s-a demonstrat o asociere statistic veridică între mutația *G20210A* din gena *F2* și RPL, cu toate acestea, se observă o creștere considerabilă a frecvenței alelei mutante la loturile de cercetare în comparație cu grupul de control. Valoarea OR cea mai mică a fost identificată la grupul cu o pierdere, ceea ce înseamnă că în cazul acestui grup de femei prezența mutației în gena *F2* nu poate fi asociată cu una din cauzele avortului.

O influență mare, mutația *F2 G20210A* o poate avea în cazul femeilor cu infertilitate, care este confirmată de valoarea OR de 4,16 și la femeile cu două sau mai multe pierderi reproductive [2,19]. Cu toate că analiza statistică a prezentat valori $p > 0,05$ pentru toate loturile cercetate, mutația *G20210A* din gena *F2* ar putea influența negativ sarcina, această concluzie poate fi sprijinită de faptul că nici în cazul mutației din gena *F2* și nici al mutației Leiden nu au fost depistați homozigoți după alela mutantă.

Conform datelor științifice, mutațiile *F5 Leiden* și *F2 G20210A* sunt cele mai comune și responsabile de hipercoagularea sângelui în populația caucaziană din nordul Europei [23]. Martinelli și colab. (2000), într-un studiu caz-control, observă că portajul ambelor alele mutante (*F5 Leiden* și *F2 G20210A*) este asociat cu triplarea riscului de pierderi fetale [24]. În grupul nostru de cercetare au fost identificate 3 femei (1,099%) care aveau în istoric 3-4 avorturi spontane.

Polimorfismul *4G/5G* din gena *SERPINE I* sau *PAI-1* este amplsat în promotorul genei și, prin urmare, asociat cu creșterea sau scăderea nivelelor plasmatice ale proteinei *PAI-1*. Conform literaturii de specialitate, alela *4G* este asociată cu o mai mare transcriere și activitate a *PAI-1* plasmatic și deci cu o activitate fibrinolitice scăzută. Frecvențele polimorfismului *4G/5G PAI-1* au fost cercetate prin intermediul

testului Chi-pătrat care nu a identificat deviații de la echilibrul Hardy-Weinberg în niciunul dintre grupurile cercetate (gr.0 $X^2 = 0,0451$; gr.1 $X^2 = 0,1577$; gr.2 $X^2 = 2,0811$; control $X^2 = 2,1921$; $df=1$, $p>0,05$)

Analizând frecvența alelică după polimorfismul

4G/5G PAI-1, am observat că ponderea alelei 4G în grupurile de cercetare (gr.0-0,534; gr.1-0,447; gr.2-0,53) este aproximativ aceeași ca în lotul control (0,518) (tab.2).

Tabelul 3.

Rezultatele analizei raportului de șanse în grupurile cercetate

Genotipurile cercetate	Grupul cercetat %	Grupul control %	Raportul de șanse (OR)	95% Intervalul de încredere (95% CI)	Valoarea (p)
FV gr. 0					
G36721G	80,65%	98,25%	1,00	Ref	
G36721A	19,35%	1,75%	13,44	1,54 - 117,58	p<0,05
A36721A	0%	0%	-	-	-
FV gr. 1					
G36721G	95,74%	98,25%	1,00	Ref	
G36721A	4,26%	1,75%	2,49	0,22 - 28,34	p>0,05
A36721A	0%	0%	-	-	-
FV gr. 2					
G36721G	89,85%	98,25%	1,00	Ref	
G36721A	10,15%	1,75%	6,33	0,83 - 48,22	p<0,05
A36721A	0%	0%	-	-	-
FII gr. 0					
G20210G	92,59%	98,11%	1,00	Ref	
G20210A	7,41%	1,89%	4,16	0,36 - 48,08	p>0,05
A20210A	0%	0%	-	-	-
FII gr. 1					
G20210G	97,78%	98,11%	1,00	Ref	
G20210A	2,22%	1,89%	1,18	0,07 - 19,45	p>0,05
A20210A	0%	0%	-	-	-
FII gr. 2					
G20210G	95,96%	98,11%	1,00	Ref	
G20210A	4,04%	1,89%	2,19	0,27 - 17,9	p>0,05
A20210A	0%	0%	-	-	-
PAI-1 gr.0					
5G/5G	20,69%	16,07%	1,00	Ref	
4G/5G	51,72%	64,29%	0,63	0,19 - 2,07	p>0,05
4G/4G	27,59%	19,64%	1,09	0,28 - 4,32	p>0,05
PAI-1 gr.1					
5G/5G	28,95%	16,07%	1,00	Ref	
4G/5G	52,63%	64,29%	0,45	0,16 - 1,28	p>0,05
4G/4G	18,42%	19,64%	0,52	0,14 - 1,9	p>0,05
PAI-1 gr.2					
5G/5G	24,62%	16,07%	1,00	Ref	
4G/5G	44,72%	64,29%	0,45	0,2 - 1,02	p=0,05
4G/4G	30,65%	19,64%	1,02	0,39 - 2,65	p>0,05
VKORC1 G1639A gr.2					
G1639G	34,07%	26,47%	1,00	Ref	
G1639A	46,15%	54,41%	0,66	0,32 - 1,37	p>0,05
A1639A	19,78%	19,12%	0,80	0,32 - 2,02	p>0,05
VKORC1 C1173T gr.2					
C1173C	35,16%	42,65%	1,00	Ref	
C1173T	45,05%	50%	1,09	0,55 - 2,15	p>0,05
T1173T	19,78%	7,35%	3,26	1,07 - 9,91	p<0,05

Spre deosebire de frecvența alelică, frecvența genotipică diferă. Comparând frecvențele genotipurilor homozigot după alela 4G a genei PAI-1 se observă că ponderea este mai mare în grupurile de cercetare decât în grupul control (0,196) (tab.2), iar diferența cea mai mare a fost identificată în grupul cu două sarcini pierdute (0,307), urmată de grupul cu infertilitate (0,276). Spre deosebire de frecvența genotipurilor mutant care este în creștere în comparație cu controlul, ponderea genotipurilor heterozigot este mai mică ca cea depistată în grupul control (0,643). Diferența cea mai mare este depistată în grupul cu două sarcini pierdute (0,447) și cel cu infertilitate (0,517). Grupul cu o sarcină pierdută, este asemănător cu grupul control după ambele genotipuri, având frecvența genotipurilor homozigot mutant și cel heterozigot scăzut neesențial (0,184 și 0,526).

Frecvențele obținute au fost utilizate pentru analiza raportului de șanse care a prezentat lipsa asocierii (OR 0,45, 95% CI 0,2; 1,02) în cazul genotipurilor heterozigot în grupul cu 2 sarcini pierdute ($p=0,05$). În celelalte grupuri de cercetare nu s-a demonstrat o asociere statistic veridică între genotipurile studiate și avorturile spontane în timpul sarcinii (tab.3).

Există multe studii ce indică o asociere a alelei 4G a genei PAI-1 cu pierderile reproductive care poate fi cauzată de supraexpresia genei care reglează negativ fibrinoliza și împiedică dezvoltarea cheagurilor. Cu toate acestea, în prezentul studiu nu a fost demonstrată asocierea polimorfismului PAI-1 cu avorturile spontane.

Dacă celelalte mutații influențează direct asupra coagulogramei, atunci gena VKORC1 este un factor indirect. Produsul genei VKORC1 răspunde de activarea vitaminei K, care este un cofactor al factorilor de coagulare K-dependenți. În prezentul studiu au fost cercetate 2 polimorfisme ale genei VKORC1 *C1173T* și *G1639A* la femeile cu două sau mai multe pierderi reproductive.

Distribuția genotipurilor după polimorfismele *G163A*, *C1173T* și frecvența alelelor în grupul de cercetare (*G1639A* $X^2 = 0,3029$; *C1173T* $X^2 = 0,5403$; $df=1$, $p>0,05$) și de control (*G1639A* $X^2 = 0,6028$; *C1173T* $X^2 = 1,3768$; $df=1$, $p>0,05$) nu au prezentat deviații de la echilibrul Hardy-Weinberg.

În cazul polimorfismului *G1639A* al genei *VKORC1* frecvența alelei mutante este mai mică în grupul cercetat (0,429) decât în grupul control (0,463), iar în cazul polimorfismului *C1173T* alela mutantă este mai frecventă în grupul cu 2 pierderi (0,423 vs 0,324). Analizând frecvența genotipică a polimorfismului *G1639A*, observăm că frecvența genotipurilor *A1639A* este aproximativ aceeași în ambele grupuri (0,198 vs 0,191) (tab.2), iar a genotipurilor heterozigot în grupul de cercetare este mai mic decât în cel de control (0,461 vs 0,544). În cazul polimorfismului *C1173T* frecvența genotipurilor homozigot după alela mutantă este de 2,6 ori mai mare decât în grupul

control (0,198 vs 0,074), dar nu sunt observate mari diferențe între frecvența genotipurilor heterozigote în grupul de cercetare (0,451) și cel de control (0,500).

Analiza raportului de șanse a demonstrat o asociere, statistic semnificativă, cu avorturile spontane în timpul sarcinii numai în cazul genotipurilor homozigot *T1173T* al genei *VKORC1*, indicând o valoare OR de 3,26 (95% CI 1,07; 9,97; $p<0,05$). Celelalte genotipuri au prezentat o asociere slabă cu RPL și nu au fost statistic veridice (tab.3).

În literatura de specialitate sunt puține lucrări privind asocierea dintre polimorfismele *C1173T* și *G1639A* din gena *VKORC1* și apariția trombozilor și asocierea lor cu RPL. S-a demonstrat că cantitatea de ARNm a genei *VKORC1* variază în funcție de polimorfismele acestei gene, ceea ce la rândul său poate duce la creșterea sau reducerea cantității de vit. K activă. Această ipoteză ar putea explica diferențele între valorile OR observate între aceste 2 polimorfisme (*G1639A* OR-0,66 vs *T1173T* OR-3,26), adică genotipurul homozigot *T1173T* este statistic asociat cu avorturile spontane în timpul sarcinii, pe când genotipurul heterozigot *G1639A* nu influențează sarcina.

În plus, polimorfismele *C1173T* și *G1639A* sunt intens studiate în cadrul farmacogeneticii din motivul că, în funcție de genotipurul pacientului, după locusul *VKORC1*, poate varia doza de warfarină, care este un anticoagulant des utilizat în tratarea trombozelor. Stabilirea dozei optime de warfarină este esențială în timpul sarcinii: o doză mai mică nu va duce la nici un efect; o doză mai mare va genera hemoragii și alte complicații legate de hipocoagularea sângelui.

Limdi și colab. (2008) au determinat ca variațiile în gena *VKORC1* pot cauza variabilitatea dozării warfarinei cu 5%-18%, iar cei mai buni predicatori sunt polimorfismele *C1173T* și *G1639A* [19]. Polimorfismul *G1639A*, localizat în promotor, este asociat cu sensibilitatea la warfarină, fiind necesare doze mai mici, și cu riscuri mai mari de sângerări [25, 26], fapt care accentuează necesitatea cercetării mai profunde a acestor polimorfisme la femeile cu pierderi reproductive.

Concluzii:

1. Conform analizei raportului de șanse, mutațiile *G1691A* (Leiden) din gena F5 (OR 6.86, 95% CI 0.90, 52.48, $p<0,05$) și *G20210A F2* (OR 2.18, 95% CI 0.26, 18.13, $p>0,05$) reprezintă un factor de risc major asociat cu pierderi reproductive.

2. Analiza polimorfismului genei inhibitorului activatorului de plasminogen (PAI1 4G/5G) nu a demonstrat o asociere cu derularea anormală a sarcinii.

3. Polimorfismul *T1173T* al genei *VKORC1* este asociat (OR 3.26, 95% CI 1.07, 9.91, $p>0,05$) cu creșterea riscului de complicații pe parcursul sarcinii.

4. Conform rezultatelor studiului, se recomandă de efectuat screeningul molecular la factorii trombofiliei ereditare (*F2 G20210A*, *F5 G1691A*, *VKORC1 C1173T* și *G1639A*) la femeile cu pierderi de sarcină recurente.

Bibliografie

1. **Poort S.R., Rosendaal F.R., Reitsma P.H., Bertina R.M.** „A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis” *Blood*, Vol88, No 10, p. 3698-370, 1996.
2. **Isordia-Salas I., Leañós-Miranda A., Sainz I. M., Reyes-Maldonado E., Borrayo-Sánchez G.** „Association of the Plasminogen Activator Inhibitor-1 Gene 4G/5G Polymorphism With ST Elevation Acute Myocardial Infarction in Young Patients”. *Rev Esp Cardiol*.62(4):365-72, 2009.
3. **Nowak-Göttl U., Dietrich K., Schaffranek D.** „In pediatric patients, age has more impact on dosing of vitamin K antagonists than VKORC1 or CYP2C9 genotypes”. *Bloodjournal* vol 116, num. 26, pag 6101-6105, 2010.
4. **Altintas A., Pasa S., Akdeniz N.** „Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey”. *Ann Hematol* 86:727-731, 2007.
5. **Малышева О. В., Беспалова О. Н., Иващенко Т. Э.** „Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови”. *Журнал акушерства и женских болезней* том 56, стр. 21-27, 2007.
6. **Santis MD, Cavaliere AF, Straface G, Gianantonio ED, Caruso A.** „Inherited and acquired thrombophilia: pregnancy outcome and treatment”. *Reprod Toxicol* 22:227-233, 2006.
7. **Regan L, Rai R.** „Thrombophilia and pregnancy loss”. *J Reprod Immunol* 55:163-180, 2002.
8. **Dizon-Townson DS, Kinney S, Branch DW, Ward K.** „The factor V Leiden mutation is not a common cause of recurrent miscarriage”. *J Reprod Immunol* 34:217-223, 1997.
9. **Brenner B, Sarig G, Weiner Z, Younis J, Blumenfeld Z, Lanir L.** „Thrombophilic polymorphisms are common in women with fetal loss without apparent cause”. *Thromb Haemost* 82:6-9, 1999.
10. **Kujovich L Jody** „Factor V Leiden Thrombophilia”. *GeneReviews*®, March 9, 2010.
11. *Catalogul online al genelor umane și al tulburărilor genetice OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) - <http://www.omim.org/>*
12. **Pihusch R., Buchholz T., Lohse P., Rubsamen H., Rogenhofer N., Hasbargen U., Hiller E., Thaler C. J.** „Thrombophilic gene mutations and recurrent spontaneous abortion: prothrombin mutation increases the risk in the first trimester”. *Am. J. Reprod. Immunol.* 46: 124-131, 2001
13. **Ginsburg D., Zeheb R., Yang A. Y., Rafferty U. M., Andreassen P. A., Nielsen L., Dano K., Lebo R. V., Gelehrter T. D.** „cDNA cloning of human plasminogen activator-inhibitor from endothelial cells”. *J. Clin. Invest.* 78: 1673-1680, 1986.
14. **Mehta R., Shapiro A. D.** „Plasminogen activator inhibitor type 1 deficiency”. *Haemophilia* 14: 1255-1260, 2008.
15. **Dawson S. J., Wiman B., Hamsten A., Green F.** „The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells”. *J. Biol. Chem.* 268: 10739-10745, 1993
16. **Eriksson P., Kallin B., Bavhenolm P., Hamsten A.** „Allelic-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction”. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 92: 1851-1855, 1995.
17. **Gonzalez-Conejero R., Corral J., Rolda V.** „The genetic interaction between VKORC1 C1173T and calumenin A29809G modulates the anticoagulant response of acenocoumarol”. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 5: 1701-1706, 2007
18. **Rieder M. J., Reiner A. P., Gage B. F., Nickerson D. A., Eby C. S., McLeod H. L., Blough D. K., Thummel K. E., Veenstra D. L., Rettie A. E.** „Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose”. *New Eng. J. Med.* 352: 2285-2293, 2005.
19. **Limdi N. A., Beasley T. M., Crowley M. R., Goldstein J. A., Rieder M. J., Flockhart D. A., Arnett D. K., Acton R. T., Liu N.** „VKORC1 polymorphisms, haplotypes and haplotype groups on warfarin dose among African-Americans and European-Americans”. *Pharmacogenomics* 9: 1445-1458, 2008.
20. **Demir HD, Ortak H, Şahin Ş, Ateş Ö, Benli I, İnanır A.** „VKORC1 C1173T and VKORC1 G-1639A gene polymorphisms in Turkish Behçet's patients with ocular and non-ocular involvement”. *Ophthalmic Genet.* 35(1):7-11, 2014.
21. **Ortak H, Söğüt E, Demir H, Aardagil A, Benli I, Sahin S.** „Predictive value of the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 G-1639A and C1173T single nucleotide polymorphisms in retinal vein occlusion”. *Clin Experiment Ophthalmol.* 40(7):743-8, 2012.
22. **Asselta R., Tenchini M. L., Duga S.** „Inherited defects of coagulation factor V: the hemorrhagic side”. *Journal of Thromb Haemost* 4(1):26-34, 2006.
23. **Deitcher S.R., Caiola E., Jaffer A.** „Demystifying two common genetic predisposition to venous thrombosis”. *Cleveland Clin J Med* 67:825-836, 2000.
24. **Martinelli I., Taioli E., Cetin I., Marinoni A., Gerosa S., Villa M. V., Bozzo M., Mannucci P. M.** „Mutations in coagulation factors in women with unexplained late fetal loss”. *New Eng. J. Med.* 343: 1015-1018, 2000.
25. **Scott S. A., Edelman L., Kornreich R., Desnick R. J.** „Warfarin pharmacogenetics: CYP2C9 and VKORC1 genotypes predict different sensitivity and resistance frequencies in the Ashkenazi and Sephardi Jewish populations”. *Am. J. Hum. Genet.* 82: 495-500, 2008.
26. **Ross K. A., Bigham A. W., Edwards M., Gozdzik A., Suarez-Kurtz G., Parra E. J.** „Worldwide allele frequency distribution of four polymorphisms associated with warfarin dose requirements”. *J. Hum. Genet.* 55: 582-589, 2010.

Valentin Friptu, Angela Marian-Pavlenco, Diana Pareniuc
HIPERTENSIUNEA INDUSA DE SARCINĂ ȘI CONDUITA NAȘTERII

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

SUMMARY

HYPERTENSION IN PREGNANCY AND DELIVERING MANAGEMENT

Keyword: hypertension in pregnancy, caesarean section, fetal complications, maternal complications.

The appropriate management of selection of delivering method to patients with hypertension in pregnancy have the aims of safe birth both of mother and fetus.

Materials and methods: *We conducted a retrospective study on patients with hypertension in pregnancy which held at the Municipal Clinical Hospital No. 1 in the period of 2009-2013. From 415 medical records of patients with hypertension in pregnancy we selected 310 cases and divided it in two groups: group I - 127 patients which born by caesarean section and the second group - 183 patients which born naturally.*

Results: *The average age of patients is 24.3 ± 3.4 years. The history of miscarriage, premature birth and stagnation pregnancy are not associated with a significant risk for cesarean section, instead patients who had the history of medical abortions have the risk to achieve cesarean intervention (OR 2.1, 95% CI 2.19 -7.15). There is not significant difference of Apgar score <6 points on 5th minute among babies which were born by cesarean section 35.4% (95% CI 27.65% -44.07%), or naturally 27.9 % (95% CI 21.88% -34.77%), $p>0.05$. The risk of bleeding after caesarean section is 3.6 times higher than after naturally birth (OR 3.6, 95% CI 1.94 to 6.74), the risk of dehiscence suture is 2.6 times higher (OR 2.6 95 % CI 1.31 to 5.20) and the risk of fever is 1.7 times higher (OR 1.7, 95% CI 1.00 to 2.97).*

Conclusion. *Physiological birth decrease the maternal risk , at that time the caesarean section is often associated with postpartum complications. Cesarean section effectuate on patients with hypertension in pregnancy does not improve neonatal outcomes.*

РЕЗЮМЕ

ГИПЕРТЕНЗИЯ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ВЫБОР РОДОРАЗРЕШЕНИЯ.

Ключевое слово: артериальная гипертензия во время беременности, кесарево сечение, осложнения плода, осложнение беременности.

Целесообразный менеджмент выбора метода родоразрешения для пациенток с артериальной гипертензией во время беременности имеет цель обеспечения безопасных родов, как матери, так и плода.

Материалы и методы: *Мы провели ретроспективное исследование пациенток с артериальной гипертензией во время беременности, которые находились в городской клинической больнице № 1 в период с 2009-2013 гг. Из 415 медицинских историй болезней пациенток с артериальной гипертензией во время беременности мы выбрали 310 случаев и разделили их на две группы: Группа I - 127 больных, которые родили с помощью кесарево сечения, и вторая группа - 183 пациенток, которые родили естественным путем.*

Результаты: *Средний возраст пациенток составляет $24,3 \pm 3,4$ лет. Выкидыши, преждевременные роды и замершая беременность в анамнезе не связаны со значительным риском кесарево сечения, в то время как пациентки, которые имели в анамнезе медицинские аборт, подвержены риску вмешательства кесарево сечения (OR 2,1, 95% IC 2,19 -7,15). Существует не значительная разница оценки по Апгар <6 баллов на 5-й минуте среди детей, которые родились путем кесарево сечение 35,4% (95% IC 27,65% -44,07%), или естественным путем 27,9% (95% IC 21,88% -34,77%), $p > 0,05$). Риск кровотечения после операции кесарево сечения в 3,6 раза выше, чем после рождения естественным путем (OR 3,6, 95% IC 1,94 до 6,74), риск расхождения краев шва в 2,6 раза выше (OR 2,6 при 95% IC 1,31 до 5,20) и риск лихорадки в 1,7 раза выше (OR 1,7, 95% IC от 1,00 до 2,97).*

Вывод: *Физиологические роды уменьшают риск осложнений у матери, в то время как кесарево сечение часто ассоциируется с послеродовыми осложнениями. Кесарево сечение пациенток с артериальной гипертензией во время беременности не улучшает показатели новорожденных.*

În literatura contemporană de specialitate există numeroase studii consacrate managementului oportun în vederea instituirii unei metode de rezolvare a sarcinii la pacientele cu hipertensiune indusă de sarcină (HIS) [1,2].

Conduita în HIS are ca obiectiv nașterea în siguranță atât pentru mamă cât și pentru făt. Nașterea în siguranță pentru mamă constă în evitarea complicațiilor HIS precum și a celor legate de caracterul multiorganic al suferinței induse de hipertensiunea gestațională [11,15]. Conform datelor din literatura de specialitate, nașterea în cazul HIS rezolvată prin operație cezariană sau pe cale naturală este decisă ținând cont de datele evaluării atât materne (severitatea TA, statusul obstetrical, evaluarea biochimică și hematologică), cât și fetale (vârsta gestațională, prezentația, statutul fetal) [3,13].

Un studiu publicat în 2002 ia în dezbateră principiile de evaluare și alegerea conduitei de naștere în HIS, demonstrând că hipertensiunea indusă de sarcină nu este o indicație pentru operație cezariană de principiu [5,6]. Nașterea vaginală este recomandată la gravidele cu sarcini mai mari de 30 săptămâni, în cazuri când HIS nu este asociată cu edemul pulmonar, preeclampsia, disfuncția renală severă, decolarea de placentă, oligohidramniosul. Nașterea fiziologică scade riscurile materne și neonatale, pe când operația cezariană este mai des însoțită de complicații post-partum. Ori de câte ori nașterea vaginală este posibilă (status fetal, status cervical, status matern, vârsta gestațională, prezentație), ea va fi preferată, întrucât morbiditatea intrapartum și postpartum sunt mult mai mici comparativ cu morbiditatea în operația cezariană [7,8].

Operația cezariană (OC) este asociată cu pierderi mai mari de sânge, transfuzii și fluctuații ale stării hemodinamice. Rezultatele materne sunt afectate în mod semnificativ atunci când se apelează la OC, totuși această metodă este discutată în cazuri când nașterea per vias naturalis nu este posibilă și sunt indicații care prevalează spre alegerea acestei conduite de naștere [4,12].

Scopul studiului constă în elucidarea impactului prezumtiv al metodelor de rezolvare a nașterii la pacientele cu HIS asupra rezultatelor materne și fetale.

Material și metode.

Pentru a realiza scopul propus am efectuat un studiu retrospectiv privind nașterea la pacientele cu hipertensiune indusă de sarcină internate în IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1 în perioada 2009-2013.

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

Reviul bibliografic este bazat pe studierea revistelor de Evidență clinică: PubMed Resources Guide, Embase- Biomedical Database, EBSCO-online research.

În vederea elaborării unui studiu statistic consecvent și relevant am studiat metodele statisticii medicale din specialitate. După o cercetare minuțioasă a 415 fișe medicale ale pacientelor cu HIS am ales 310 cazuri care, după o analiză univariabilă a factorilor de risc din anamneză asociați operației cezariene sau nașterii per vias naturalis, au fost divizate în două loturi: primul lot include 127 paciente care au născut prin operație cezariană, iar al doilea lot îl constituie 183 pacientele care au născut pe cale naturală.

Rezultate și discuții.

Studiul nostru a relevat că incidența hipertensiunii induse de sarcină în lotul pacientelor evaluate are o proporție maximă la vârste cuprinse între 20 și 30 ani. Vârsta medie a pacientelor analizate constituie $24,3 \pm 3,4$ ani.

Analiza incidenței operațiilor cezariene și a nașterilor per vias naturalis în raport de vârstă la pacientele cu HIS a arătat că operația cezariană are o tendință de creștere după vârsta de la 31 de ani (fig.1).

În tabelul 1 sunt prezentate datele sociodemografice despre pacientele cu hipertensiune arterială indusă de sarcină în funcție de locul de trai și angajarea în câmpul muncii.

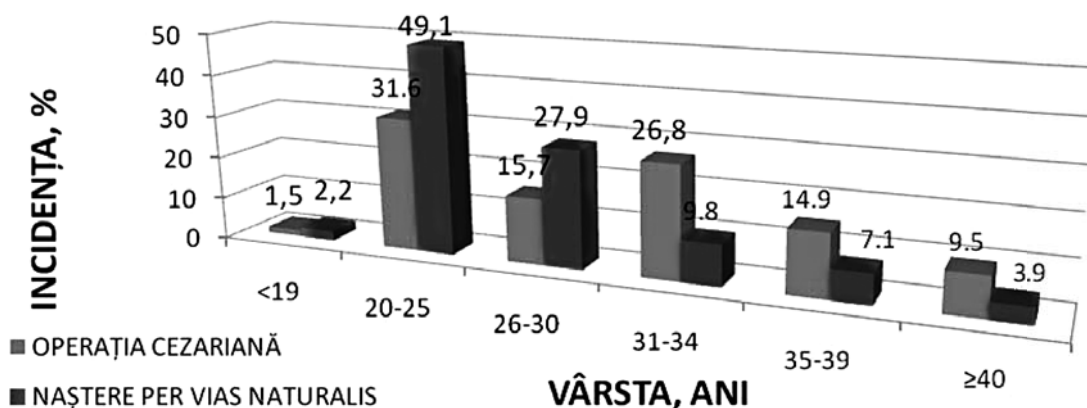


Fig. 1. Incidența operațiilor cezariene și a nașterilor per vias naturalis în funcție de vârstă

Repartizarea pacienților cu HIS în funcție de datele sociodemografice

Nr crt	Variabile	Numărul total de pacienți, N=310			
		nr.	%	IC 95%	p
LOCUL DE TRAI					
1	urban	217	70,0	64,68-74,83	<0,0001
2	rural	93	30,0		
ANGAJAREA ÎN CÂMPUL MUNCII					
1	angajate	115	37,1	31,91-42,60	<0,0001
2	casnice	195	62,9		

Analiza acestor date ne demonstrează că majoritatea pacienților (70,0%), sunt din mediul urban. Aceasta se poate explica prin faptul că instituția în care s-a desfășurat acest studiu este de profil orășenesc, unde sunt concentrate majoritatea pacienților din sectorul urban.

În baza rezultatelor pacienților angajați în câmpul muncii din eșantionul inclus în studiu, am constatat că mai mult de jumătate de pacienți nu erau încadrate în câmpul muncii - 62,9%, (95% IC 56,74%-67,47%, $p < 0,0001$). Numărul mare de pacienți neangajați se datorează probabil faptului că acest contingent este

mai frecvent supus riscului de HIS prin migrarea demografică intensă, nivelul scăzut de trai și nivelul scăzut de educație [9,10,14].

Alegerea metodei de rezolvare a sarcinii în mare măsură ar putea să fie dictată și de termenul la care a survenit nașterea, de aceea pentru alegerea unei conduite de naștere mai bună, am evaluat termenul de sarcină la ambele loturi (fig. 2).

Conform datelor prezentate în figura 1, termenul de sarcină nu prezintă semnificație statistică în alegerea modului de rezolvare a sarcinii: prin operație cezariană sau pe cale naturală.

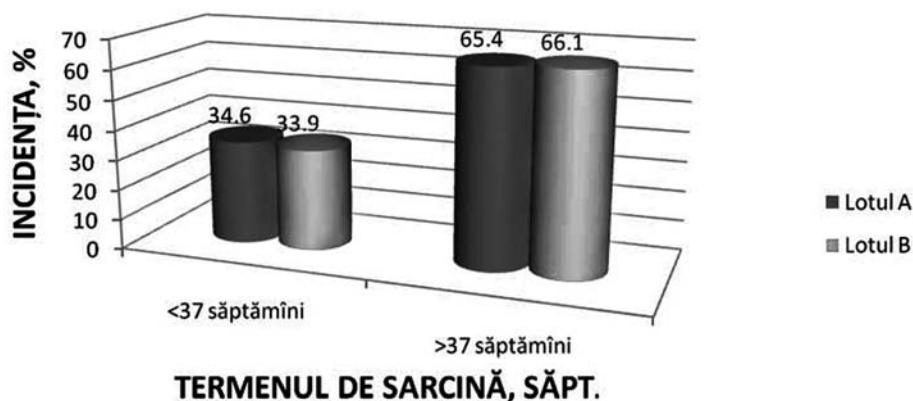


Fig. 2. Incidența nașterilor premature și nașterilor la termen în loturile de studiu

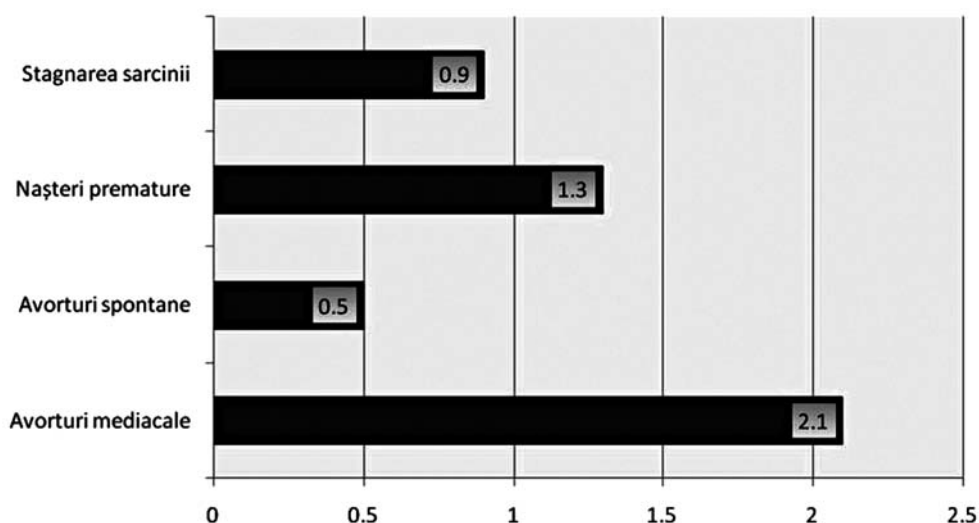


Fig. 3. Riscul relativ al factorilor asociați operației cezariene versus nașterea per vias naturalis

Datele anamnezei obstetricale și medicale ale pacientelor evaluate arată că avortul spontan, nașterea prematură și stagnarea sarcinii în antecedente nu sunt asociate cu un risc semnificativ pentru operația cezariană, în schimb pacientele care au avut în antecedente avorturi medicale (OR 2,1, 95% IC 2,19-7,15) sunt supuse riscului pentru realizarea intervenției cezariene (fig.3).

Pentru a aprecia care este impactul metodei alese în rezolvarea sarcinii la gravidele cu HIS ne-am pro-

pus să evaluăm rezultatele fetale și materne în ambele loturi de studiu.

Astfel, analizând prevalența scorului Apgar < 6 p. la minutul 5 de viață în loturile de studiu, putem concluziona că nu există o diferență statistic semnificativă între acești indicatori la copiii născuți prin operația cezariană - 35,4 %, (95% IC 27,65%-44,07%) sau pe cale naturală - 27,9%, (95% IC 21,88%-34,77%), $p > 0,05$ (tab.2).

Tabelul 2

Prevalența scorului Apgar în loturile de studiu

Nr crt	Scorul Apgar la min 5 de viață	Operația cezariană N=127		Naștere per vias naturalis N=183			p	
		nr.	%	IC 95%	nr.	%		IC 95%
1.	<6 p după 5 min	45	35,4	27,65-44,07	51	27,9	21,88-34,77	>0,05
2.	>6 p după 5 min	82	64,6	55,93-72,35	132	72,1	65,23-78,12	

Din totalul copiilor mamelor cu HIS investigate , 11.6 % au fost internați în secția de terapie intensivă (ATI).

Complicațiile nou născuților care au impus nece-

sitatea internării de urgență în secția ATI au fost: asfloxia, greutatea mică la naștere, sindromul de detresă respiratorie, hiperbilirubinemia, aspirația de meconiu, sepsisul neonatal (tab.3).

Tabelul 3

Complicațiile nou născuților internați în secția ATI

Nr crt	Variabile	Născuți prin operația cezariană N=127		Naștere per vias naturalis N=183		OR	IC 95%	p
		nr.	%	nr.	%			
1	Asfloxie	5	29,4	9	47,4	0,8	0,26-2,24	0,3573
2	Greutate mică la naștere	6	35,3	3	15,8	2,9	0,73-12,2	0,0671
3	Sdr.de detresă respiratorie	2	5,9	3	15,8	0,9	0,15-5,82	0,4927
4	Hiperbilirubinemia	3	17,6	4	21,0	1,1	0,23-4,92	0,4548
5	Aspirație de meconiu	4	23,5	7	36,8	0,8	0,23-2,92	0,4011
6	Sepsis neonatal	2	5,9	3	10,5	0,5	0,16-5,82	0,2090

Incidența asfloxiei copiilor născuți pe cale naturală este semnificativ mai mare, 47,4% (95% IC 27,33%-68,29%) decât în cazul celor extrași prin operația cezariană - 29,4%, (95% IC 13,28%-53,13). $p < 0,01$. Sindromul de detresă respiratorie are o incidență de 15,8 %, (95% IC 5,52%-37,56%) în lotul nou-născuților pe cale naturală, pe când în lotul care s-au născut prin operație cezariană acest indice este de 5,9%, (95% IC 1,04%-26,98%). Aspirația de meconiu este o cauză de internare în secția de terapie intensivă la fiecare al 3-lea copil născut pe cale naturală - 36,8%, (95% IC 19,15%-58,96%), comparativ cu fiecare al patrulea la cei născuți prin operație cezariană -23,5%, (95% IC 9,55%-47,26%).

Totodată, evaluând riscul apariției complicațiilor nou-născuților extrași prin operație cezariană și al celor născuți pe cale naturală, constatăm că nu este o diferență statistic semnificativă între aceste două loturi,

$p > 0,05$ (tab.3). Astfel, operația cezariană efectuată la pacientele cu HIS nu a influențat rezultatele neonatale.

Din sursele recente ale literaturii de specialitate rezultă că complicațiile apărute post-partum la pacientele cu HIS sunt o problemă fundamentală pentru obstetricienii de pretutindeni [6,10]. Din aceste motive ne-am propus să studiem dacă este o legătură între complicațiile post-partum și metoda prin care s-a rezolvat sarcina.

Evaluarea incidenței complicațiilor post-partum la pacientele incluse în studiu a relevat că hemoragiile sunt mai frecvent constatate în lotul pacientelor supuse intervenției chirurgicale - 28,3%, (95% IC 21,23%-36,73%), comparativ cu lotul pacientelor care au născut pe cale naturală - 9,8%, (95% IC 6,31%-15,01%). Incidența grețurilor și vomelor este, la fel, mai mare la pacientele care au născut prin operația cezariană - 35,4%, (95% IC 27,65%-44,07%), decât la pacien-

tele care au născut per vias naturalis - 12,0%, (95% IC 8,07%-17,53%). De asemenea, dehiscența suturilor e o complicație specifică pentru lotul I - 18,9%, (95% IC 13,04%-26,58%), comparativ cu pacientele din lotul II - de 8,2 %, (95% IC 5,03%-13,08%).

Calculând riscul relativ estimat al complicațiilor post-partum la pacientele din ambele loturi, am constatat că operația cezariană, în comparație cu nașterea pe cale naturală, prezintă un factor de risc semnificativ mai mare (tab.4)

Tabelul 4

Complicațiile post-partum ale pacientelor incluse în studiu

Nr crt	Complicații post-partum	Naștere prin operație cezariană N=127		Naștere per vias naturalis N=183		OR	IC 95%	p
		nr.	%	nr.	%			
1	Febra(>38°C)	35	27,5	33	18,0	1,7	1,00-2,97	0,02468
2	Hemoragii post-partum	36	28,3	18	9,8	3,6	1,94-6,74	0,000016
4	Dehiscența suturi	24	18,9	15	8,2	2,6	1,31-5,20	0,003142

Astfel, după operația cezariană riscul hemoragiilor este de 3,6 ori mai mare decât pe cale naturală (OR 3,6, 95% IC 1,94-6,74), riscul dehiscenței suturilor - de 2,6 ori (OR 2,6 95% IC 1,31-5,20), iar riscul febrei de 1,7 ori (OR 1,7, 95% IC 1,00-2,97) (tab.4).

În baza rezultatelor prezentate în tabelul 4 putem concluziona că alegerea metodei de naștere pe cale naturală la pacientele cu hipertensiune indusă de sarcină va minimaliza complicațiile post-partum. Astfel, nașterea vaginală este preferabilă la gravidele cu hipertensiune indusă de sarcină.

Concluzii:

1. Rezultatele studiului efectuat sugerează concluzia că nu este o diferență statistic semnificativă între riscul apariției complicațiilor la nou-născuți extrași prin operație cezariană și al celor născuți pe cale naturală, $p > 0,05$. Astfel, operația cezariană efectuată la pacientele cu HIS nu a influențat rezultatele neonatale.

2. Nașterea fiziologică scade riscurile materne pe când operația cezariană mai des este asociată cu complicații post-partum. După operația cezariană riscul hemoragiilor este de 3,6 ori mai mare decât pe cale naturală, riscul dehiscenței suturilor de 2,6 ori, iar riscul febrei de 1,7 ori.

Bibliografie

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Hypertension in pregnancy. ACOG Technical Bulletin N. 219. Washington, DC. The College; 2006: p. 1-8.
- Ayala DE, Hermida RC. Ambulatory Blood Pressure Monitoring for the Early Identification of Hypertension in Pregnancy. *Chronobiol Int.* 2012 Sep 24; p.24-28
- Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernandez-Diaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999–2008. *PLoS One.* 2012;7(4):e3617
- Bezerra PC, Leão MD, Queiroz JW, Melo EM, Pereira FV, Nóbrega MH, Jerônimo AK, Ferreira LC, Jerônimo SM, de Araújo AC. Family history of hypertension as an important risk factor for the development

of severe preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 May; 89(5):612-7.

5. Committee on Obstetric Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. ACOG practice bulletin. Number 33, January 2002. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 77: 67–75.

6. Duckitt K and Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ.* 330: 565. 2005.

7. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol.* 33: 130-137. 2009.

8. Ellen W. Seely, MD; Cynthia Maxwell, Chronic Hypertension in Pregnancy, *Circulation*, 2007; 115: e188-e190.

9. Gabbe: Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th ed., 2007 Churchill Livingstone, pg 23-29

10. Ghulmiyyah LM, Sibai BM. Gestational hypertension-preeclampsia and eclampsia. In: Management of High-Risk Pregnancy. An evidence-based approach. Editors: Queenan JT, Spong CY, Lockwood CJ. Fifth Edition, Blackwell Publishing, 2007, chapter 33, pg 271.

11. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol.* Jan 2000;95(1):24

12. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High Risk Pregnancy-Management Option. Saunders 2005-third edition 36-772-809

13. Koopmans CM, Bijlenga D, Groen H, et al. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPITAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2009 Sep 19; 374 (9694): 979–988.

14. Sibai BM, Cunningham FG. Prevention of preeclampsia and eclampsia. In: Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG (eds): Chesley's Hypertensive Disorders of Pregnancy, 3rd ed, Elsevier, 2009, p 215.

15. Sibai BM, Buchbinder A, Caritis S, et al. Adverse perinatal outcomes are significantly higher in severe gestational hypertension than in mild preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 2002;186(1): 66-71.



© V. Cojocaru, L.Ețco, V.Stasiuc, S.Bejinaru, T.Iaroșevici, L.Moșneaga, P.Radulov, T.Curajos, N.Gaidăi,
Iu. Marcenco, V. Osman, P. Levenco

V. Cojocaru, L.Ețco, V.Stasiuc, S.Bejinaru, T.Iaroșevici, L.Moșneaga, P.Radulov, T.Curajos, N.Gaidăi,
Iu. Marcenco, V. Osman, P. Levenco
**SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ LA O LĂUZĂ CU MULTIPLE COMPLICAȚII
PULMONARE ȘI EXTRAPULMONARE (CAZ CLINIC)**

USMF „Nicolae Testemițanu” Catedra Anesteziologie și Reanimatologie nr.2, IMSP Institutul Mamei și Copilului, IMSP
Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”, Clinica Otorinolaringologie Spitalul Clinic Republican

SUMMARY

**ADULT RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME WITH MULTIPLE PULMONARY AND
EXTRAPULMONARY COMPLICATIONS IN THE POSTPARTUM PERIOD (A CASE REPORT)**

A case of a 36-year old woman with Adult Respiratory Distress Syndrome, which was complicated with pneumomediastinum and cardiogenic shock because of the extrapericardiac air tamponation of the heart. The pneumomediastinum was resolved in 4 days. Cardiogenic shock provoked acute renal failure with oliguria and DIC syndrome, which caused acute pulmonary embolism (at the 11-th day of the treatment) and neurological aggravation up to coma I. Acute pulmonary embolism changed for the worse pre-existent acute respiratory failure, and the oxygen requirement increased to maximum. An exogenous pulmonary surfactant administration (at the 16-th day of the treatment) was the crucial decision in the management of acute respiratory failure at the discussed patient, because after that the oxygen requirement have considerably decreased. At the 20-th day of treatment oliguria has passed in poliuria, which lasted 9 days. In 7 days after the diuresis normalisation, a paroxysmal sinus tachycardia with heart rate 200 was observed and successfully stopped. Neurological status was nearly completely normalised, but swallowing infringement was observed till 42 day of treatment. After 58 days of treatment the patient was sent home.

РЕЗЮМЕ

**РЕСПИРАТОРНЫЙ ДИСТРЕСС-СИНДРОМ ВЗРОСЛОГО СО МНОЖЕСТВОМ ПУЛЬМОНАРНЫХ И
ЭКСТРАПУЛЬМОНАРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)**

Клинический случай респираторного дистресс-синдрома взрослого, осложненный пневмомедиастинумом и как следствие кардиогенным шоком. Пневмомедиастинум разрешился через 4 дня. Кардиогенный шок спровоцировал острую почечную недостаточность и ДВС – синдром, которые в свою очередь явились причиной тромбоэмболии легочной артерии (на 11-й день лечения) и комы. Тромбоэмболия легочной артерии катастрофически ухудшила сердечную недостаточность, потребность в кислороде максимально возросла. Введение экзогенного сурфактанта (на 16-й день лечения) стало поворотным моментом в лечении острой дыхательной недостаточности, после которого потребность в кислороде значительно снизилась. На 20-й день лечения фаза олигурии острой почечной недостаточности сменилась фазой полиурии, которая продлилась 9 дней. На 7-ой день после восстановления адекватного диуреза был зарегистрирован пароксизм синусовой тахикардии (до 200 ударов/минуту), который был с успехом купирован. Неврологический статус пациентки почти полностью нормализовался. До 42 дня лечения наблюдались нарушения глотания вследствие ишемического инсульта. Через 52 лечения пациентка была выписана домой.

Actualitatea. Patologia respiratorie în sarcină și naștere implică un risc dublu, atât pentru viața mamei cât și a copilului. Insuficiența pulmonară acută crește rata mortalității materne în sarcină până la 90% comparativ cu 50-60% în afara sarcinii. Incidența insuficienței pulmonare primare este destul de mică comparativ cu alte patologii ce se asociază sarcinii, constituind în medie 5%. Fiziologia pulmonară este considerabil modificată în sarcină, ridicând problema conduitei

particulare în perioada peripartum [1,3]. Tratamentul contemporan al insuficienței respiratorii este destul de costisitor, necesitând monitoring sofisticat și individualizat.

Pacienta C. în vârstă de 36 de ani a fost internată în secția de terapie intensivă obstetrical-ginecologică a IMSP IM și C pe data de 01.01.2010 cu diagnosticul: Suspecție la gripă pandemică, pneumonie bilaterală, sindrom de detresă respiratorie faza II-III, insuficiență

respiratorie gradul I-II, sarcină 36-37 săptămâni, gravitatea IV generală, nașterea IV, suspecție la HELLP-sindrom, anemie gradul III, boala varicelor.

Boala a debutat brusc cu 9 zile în urmă, manifestată prin febră (hipertermie până la 38 °C), dureri în gât și semne de intoxicație. După 2 zile de autotratament pacienta a fost spitalizată în spitalul raional unde s-a stabilit diagnosticul de laringofaringită acută. Tratamentul administrat (antibiotice, antipiretice, spasmolitice) nu a ameliorat starea pacientei. Bolnava în continuare cu agravare prin apariția grețurilor, dispneei în repaus, asteniei marcante, tusei uscate și palpitațiilor cardiace. Pacienta a fost transferată în IMSP IM și C.

La spitalizare: astenie pronunțată, subnutriție, respirația forțată cu includerea mușchilor intercostali și a aripilor nasului în actul respirației, auscultativ diminuată bazal bilateral, din dreapta subscapular, raluri crepitante umede pe toată suprafața, preponderent din stânga inferior. SpO_2 – 84-86% la FiO_2 0,21, FR – 32 min. PA-105/65 mmHg, Ps-99 b/min, ritmic. Oligurie. În analiza generală a sângelui: Hb – 70 g/l, eritrocite – $2,1 \times 10^{12}/l$, Ht – 0,22, trombocite – $92 \times 10^9 /l$, leucopenie ($5,0 \times 10^9/l$) cu deviere spre stânga, limfopenie (3%), VSH – 40 mm/oră, timpul de coagulare – 5²⁰-6⁰⁰ minute. În analiza biochimică a sângelui: proteina generală 46,3 g/l, ureea, glicemia, bilirubina, transaminazele, amilaza - în limitele valorilor normale. Coagulograma: indexul protrombinic = 115%, fibrinogen = 5,11g/l. În analiza generală a urinei: proteina în urină = 0,12 g/l. În EAB: pH=7,38, $pCO_2=20,8$ mmHg, $pO_2=43,8$ mmHg, AB=11,9 mmol/l, SB=15,8 mmol/l, BE=-13,3 mmol/l, SaO₂=80%.

A fost inițiat tratamentul intensiv (antibacterian, antiviral, antianemic, detoxicant, simptomatic) în conformitate cu Ghidul practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice [4] și conform stării generale a pacientei. În regim de urgență a fost luată decizia de a rezolva sarcina prin operația cezariană, care a fost efectuată sub anestezie epidurală cu suport volemic adecvat și a decurs fără particularități. Au fost extrași doi feți vii prematuri gr.I, cu scorul Apgar 8/8 la ambii. Postoperatoriu pacienta a fost transferată în secția de terapie intensivă.

În perioada postoperatorie precoce insuficiența respiratorie se agravează: tahipnea atinge 36 respirații pe min., SpO_2 scade sub 74-76% la FiO_2 0,21. Pacienta a fost trecută la ventilarea artificială a plămânilor în regim controlat, în care la FiO_2 0,7 menține SpO_2 – 93-95%. Coraportul $PaO_2/FiO_2=100-150$, EAB arterial indică alcaloză respiratorie. R-grafia cutiei toracice (fig.1) a demonstrat: bazal bilateral multiple opacități nodulare, slab intensive, neomogene, cu tendință spre confluență; hilii lărgiți, cu structura redusă; conturul diafragmului și mediastinului nu se detremină. Bronhopneumonie bilaterală cu accent pe dreapta, edem alveolar bilateral.

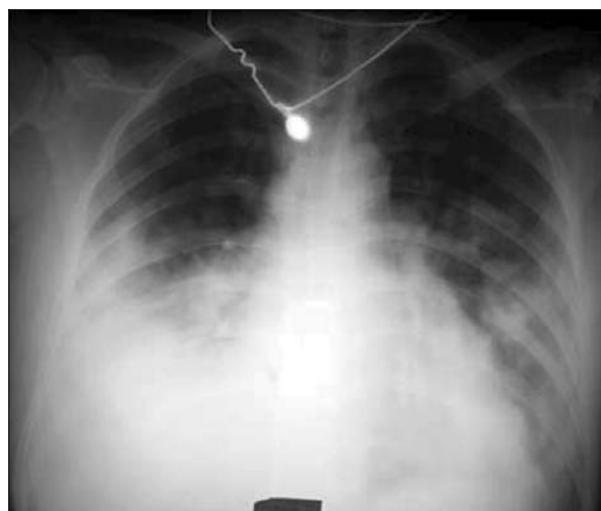


Fig.1. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (1 zi de tratament).

În următoarele zile pacienta se ventilează în regim SIMV cu suport de presiune, la FiO_2 – 0,45-0,55 menține SpO_2 – 88-94%, FR=24-28 pe minut. Vt – 400-440 ml (6,5-7 ml/kg). În acest regim Paw constituie 22-30 cmH₂O. Tabloul R-logic cu dinamică pozitivă: cantitatea opacităților s-a redus, pneumatizarea țesutului pulmonar în creștere bilateral, apare conturul mediastinului și hemidiafragmului drept (fig.2). Însă indexul de oxigenare rămâne în limitele 100-150, se menține alcaloza respiratorie.

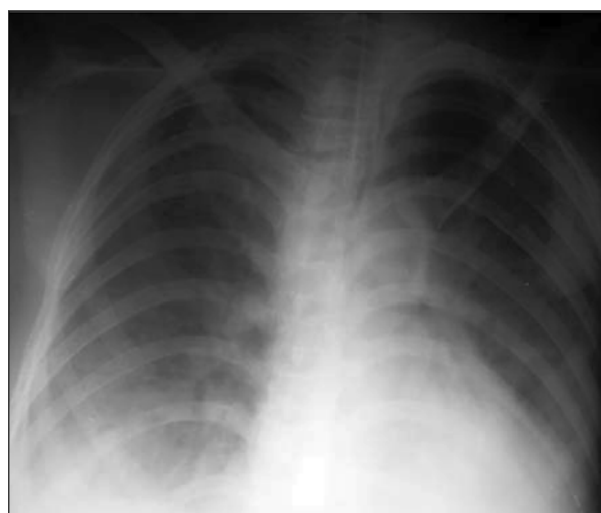


Fig. 2. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (5 zile de tratament).

La a 6-ea zi de tratament, imediat după efectuarea măsurilor de îngrijire, starea pacientei se complică cu pneumomediastinum. TA scade la 80/40–70/20 mmHg, apare tahicardia până la 130 b/min., SpO_2 scade la 74-76%, respirația devine brusc atenuată bilateral. A fost majorat FiO_2 până la 0,75, conectată dofamina în dozele cardiace. Valorile EAB reflectă o acidoză respiratorie severă: pH=7,16, $pCO_2=91,1$

mmHg, $pO_2=60,9$ mmHg, AB=23,1 mmol/l, SB=24,4 mmol/l, BE=+3,5 mmol/l, $SaO_2=82,9\%$. R-grafia cutiei toracice demonstrează: emfizem subcutan pronunțat lateral și apical bilateral, mediastinul se prezintă clar conturat datorită aerului liber în mediastin. Rg-concluzie – pneumomediastinum (fig.3).

Au fost efectuate inciziile de decompresie subcutane și drenarea spațiului mediastinului superior. În următoarele 24 de ore, neurologic cu agravare până la sopor, apare tetrapareza ușoară. Ultrasonografic, dimensiunile organelor interne cu creștere în dinamică din cauza stazei, apare ascita, lichid în cavitatea pleurală. PVC crește până la 18-20 cmH₂O. În datele de laborator, în pofida transfuziilor repetate de crioplasma și crioprecipitat pe fundal de tratament anticoagulant, protrombina constituie 74%, fibrinogenul - 1,55 g/l. La 4 zile după apariția pneumomediastinului spontan, emfizemul subcutan s-a rezolvat complet, însă tabloul R-logic – cu agravare: bilateral au apărut opacități noi multiple cu confluere, sinusurile costo-diafragmatice nu se vizualizează, se înregistrează dilatarea marginilor inimii, apare din nou și progresează edemul pulmonar (fig.4). În analiza generală a sângelui, ureea atinge valorile maxime – 26,0 mmol/l, creatinina – 0,205 mmol/l, aminotransferazele – AIAT=0,80, AsAT=2,34, ionograma – în limitele normei. EAB cu tendință spre alcaloză mixtă. Se menține subfebrilitatea. În următoarele zile diureza cu stimulare intensivă crește până la 100-150 ml/oră. Edemele periferice cu descreștere ușoară.

La a 5-a zi după apariția pneumomediastinului spontan, starea generală s-a agravat brusc din cauza tromboemboliei arterei pulmonare (s-a înregistrat creșterea Paw până la 50-60 cmH₂O, scăderea SpO_2 până la 69-70% în pofida majorării FiO_2 până la 1,0 creșterea intensității ralurilor pe toată suprafața plămânilor, tahicardia până la 130 b/min., creșterea PVC până la +20-+25 cmH₂O, creșterea PA până la 145/85 mmHg. Peste 3 minute față și umerii au devenit treptat cianotici. ECG a înregistrat supraîncărcarea ventriculului drept, sindromul SI-QIII. În orele următoare, pe fundalul heparinoterapiei, cianoza feței și a umerilor se rezolvă treptat, Paw s-a micșorat până la 25-28 mmHg, însă necesitățile în oxigen s-au mărit la maximum - la $FiO_2 = 0,1$, $SpO_2 = 84-88\%$. În următoarele zile neurologic se înregistrează sopor, progresează tetrapareza, preponderent din dreapta, Se efectuează fibrobronhoscopia curative repetate.

La 5 zile după tromboembolia arterei pulmonare, timp în care necesitățile de oxigen ale pacientei au fost maxime ($FiO_2 = 0,85-0,1$ cu $SpO_2 = 80-86\%$), după efectuarea fibrobronhoscopiei curative, prin intermediul fibrobronhoscopului a fost introdus surfactantul exogen cu insuflare în fiecare bronh segmentar. Introducerea surfactantului a redus vădit necesitățile de oxigen ale pacientei (în 48 de ore FiO_2 a fost micșorată de la 0,1 până la 0,55-0,65 cu creșterea SpO_2

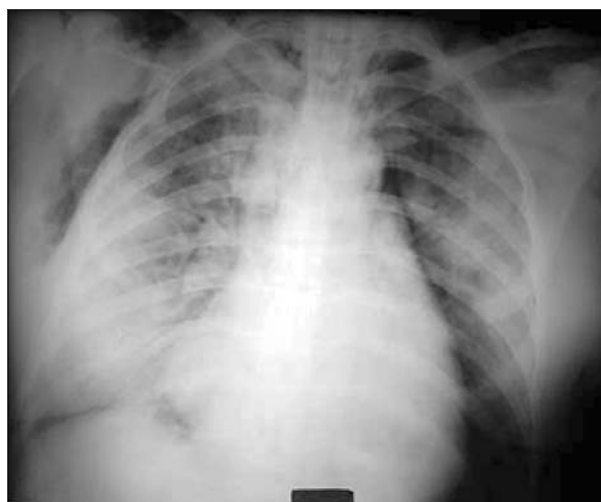


Fig.3 R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (a 6-ea zi după internare).



Fig. 4. R-grafia pacientei C. (la 4 zile de la pneumomediastinum spontan)



Fig.5. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (la 2 zile după introducerea surfactantului).

de la 80-86% până la 88-93%). Peste 2 zile a fost repetată procedura introducerii surfactantului, ceea ce a permis reducerea FiO₂ până la 0,45-0,35 cu asigurarea SpO₂=88-94%. EAB s-a normalizat treptat. Tabloul R-logic cu ameliorare (fig.5).

În zilele următoare se constată encefalopatie de origine mixtă (hipoxico-dismetabolică), cu edem cerebral malign, risc de angajare a trunchiului cerebral în foramenul occipital mare. GCS = 6 puncte. Comă I. Tetrapareză severă.

În a 20-ea zi de terapie intensivă (a 13-ea zi după pneumomediastinum spontan), intensitatea diurezei crește brusc, se constată poliurie (izohiperstenurie cu densitatea 1020, urină preponderent alcalină), care atinge 7-11 litri de urină pe zi (300-500 ml/oră). În perioada aceasta tratamentul infuzional a fost efectuat și corijat în strictă conformitate cu datele ionogramei, a valorilor PVC care s-au menținut în limitele +2+4 cm H₂O. După 9 zile densitatea urinei începe să scadă, diureza devine dependentă de cantitatea lichidelor administrate, reacția urinei devine neutră și apoi acidă. Se înregistrează ameliorarea progresantă a statusului neurologic. Pacienta revine în cunoștință clară, se re-stabilesc treptat mișcările voluntare în extremități, dar cu întârziere din dreapta.

Luând în considerare intubarea îndelungată și apariția dificultăților în timpul ultimei reintubări fibrobronhoscopice din cauza edemului epiglotei și a rădăcinii limbii, la a 26-ea zi de intubare, a fost efectuată traheos-

tomia. În următoarele zile pacienta continuă CPAP prin canula traheostomică, dar cu creșterea treptată progresantă a perioadelor de respirație spontană cu aer umezit și încălzit. La FiO₂=0,35 SpO₂=92-96%.

Manșeta tubului traheostomic practic permanent este umflată din cauza actului de deglutiție neefectiv, aspirării salivei. Saliva permanent se elimină din stoma traheală, dar mai abundent în actul de deglutiție. Fiind decanulată, pacienta vorbește, însă peste 30 de minute apare tusea chinuitoare, provocată de pătrungerea salivei în laringe și în trahee. Pacienta continuă alimentarea prin sonda nazogastrică.

La 36 zile de tratament pacienta se mișcă activ în pat. Respiră preponderent spontan prin canula traheostomică, la FiO₂=0,21 menține SpO₂=90-93%. Se păstrează tahipnea până la 26-28 pe minut. Auscultativ, respirația rămâne diminuată în lobii inferiori, se mențin raluri buloase mici subcrepitante pe dreapta inferior. Se înregistrează tusea productivă cu expectorarea sputei sero-mucoase în cantități mici. Este afebrilă.

Tomografia computerizată cerebrală efectuată la 37 de zile de tratament a determinat un focar ischemic în regiunea capsulei externe a emisferei stângi (fig.6).

La fibroesofagogastroscoapie s-a constatat spasmul sfincterului esofagian superior (constrictorului inferior al faringelui), rezistența căruia a fost înfrântă cu greu după mai multe încercări. La fel, a fost determinată lipsa peristaltismului esofagian. Fibrofaringolaringotraheoscopia cu insuflare în esofag nu a înregis-

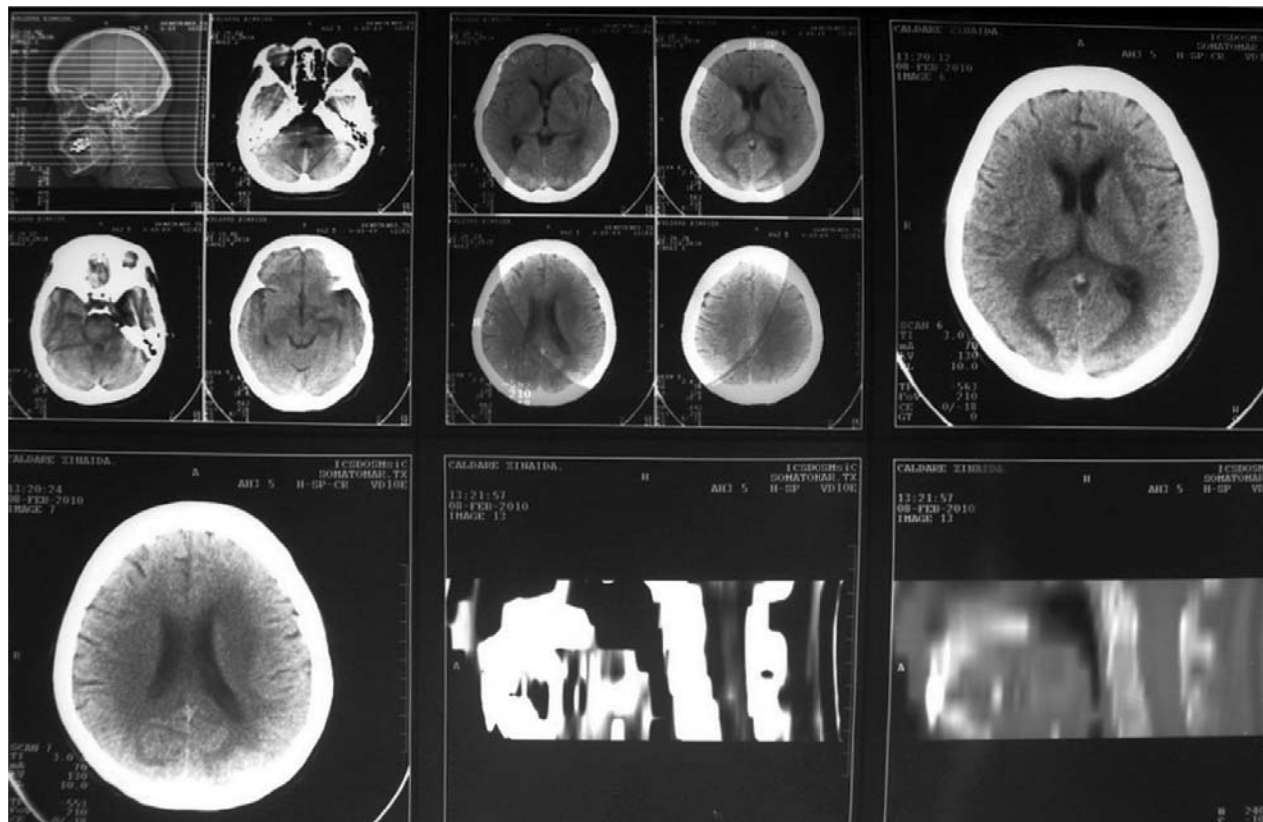


Fig. 6. Tomografia computerizată cerebrală a pacientei C. (la 37 zile de tratament).

trat prezența fistulei traheoesofagiene. A fost exclusă stenoza laringiană. Laringoscopia inferioară în timpul probei de deglutiție cu pâine a evidențiat pătrunderea fragmentelor în spațiul sub corzile vocale. A fost recomandată antrenarea actului de deglutiție cu condiția că manșeta canulei traheostomice este umflată. La finele procedurii pacienta a fost îndemnată să beie de sine stătător apă din cană pentru a antrena relaxarea constrictorului inferior al faringelui în cursul actului de deglutiție. Treptat deglutiția a devenit mai efektivă, a fost înlăturată sonda nazogastrică, iar peste 3 zile a fost înlăturată definitiv și canula traheostomică.

Tabloul R-logic cu ameliorare progresantă: s-a mărit pneumatizarea țesutului pulmonar, bazal bilateral câmpurile pulmonare devin mai transparente, sinusurile libere, conturile mediastinului și diafragmului se vizualizează mai bine (fig. 7).

Dinamica neurologică pozitivă continuă. La 46 zile de tratament pacienta de sine stătător se scoală din pat, umblă fără sprijin. La 50 de zile este transferată în IMSP Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, secția neurorecuperare, unde s-a aflat 8 zile și a fost externată la domiciliu.

Scintigrafia plămânilor efectuată la 57 zile după

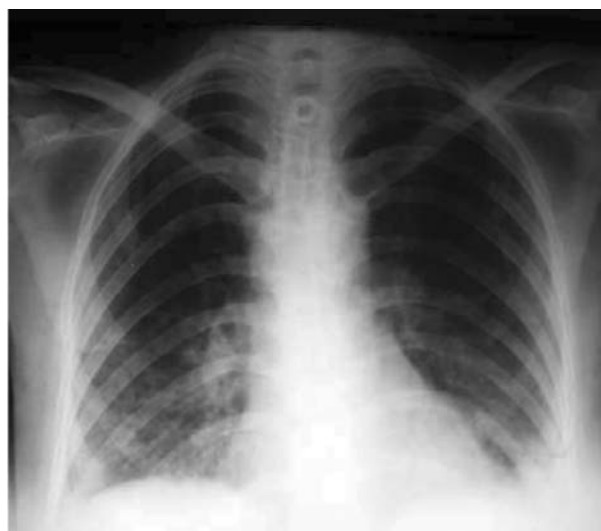


Fig. 7. R-grafia cutiei toracice a pacientei C. (după 41 de zile de tratament).

internare a demonstrat scăderea relativă a fluxului pulmonar în regiunea superioară a pulmonului stâng, distribuția neuniformă a substanței radiologice în ambii plămâni (fig.8).

Lung Perfusion

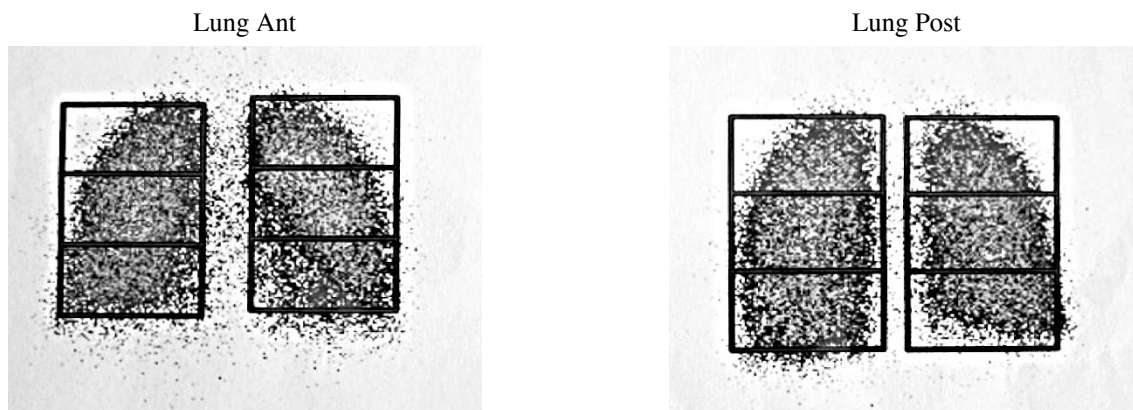


Fig.8. Scintigrafia pulmonară efectuată după 57 de zile de tratament

Discuții Infecțiile pulmonare acute inclusiv cele de origine virală, la gravide pot avea evoluție severă cu dezvoltarea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare, deseori cu final dramatic. Adresarea tardivă și inițierea tratamentului intensiv cu mare întârziere a provocat, la gravida prezentată în acest caz, perturbări severe în multiple organe și sisteme, declanșând sindromul MODS.

Ventilarea artificială la pacienții cu ARDS este periculoasă din punctul de vedere al riscului major de barotrauma în urma scăderii elasticității plămânilor, care, după datele statistice, se produce cel mai frecvent la a 6-ea zi de ventilare. Aceasta a avut loc și la pacienta discutată în caz. Cu toate că volumele de ventilare s-au respectat (6,5-7 ml/kg), barotrauma la pacienta aceasta s-a produs, probabil, din cauza procesului inflamator avansat care a

micșorat esențial capacitățile pulmonare. Tamponada aeriană extrapericardică a inimii a provocat șocul cardiac. Ulterior s-a creat un cerc vicios care a inclus, pe fundalul patologiei pulmonare și cardiace severe, insuficiența renală și sindromul CID. Valorile joase ale protrombinei și fibrinogenului în următoarele 4 zile după barotrauma, pe fundalul transfuziilor repetate de crioplasma, crioprecipitat și heparinoterapie, au fost determinate de consumarea factorilor de coagulare în exces, ceea ce a cauzat tromboembolia arterei pulmonare.

După instalarea tromboemboliei arterei pulmonare, necesitățile de oxigen ale pacientei au crescut la maximum, și în următoarele 5 zile pacienta se ventilează cu oxigen 100% menținând SpO₂ în limitele 80-88%. Insuficiența respiratorie acută în condițiile re-

spectiv se agrava posibil din cauza efectului toxic al oxigenului asupra surfactantului și din cauza atelectaziilor provocate de necesitatea micșorării Vt și presiunilor în contur consecință a pneumomediastinumului și a tamponadei extrapericardice aeriene. În condițiile acestea, introducerea surfactantului a fost foarte binevenită și a avut efect benefic vădit.

Ictusul cerebral s-a produs probabil în perioada șocului cardiogen cauzat de tamponada extrapericardiacă aeriană a cordului. În zilele următoare encefalopatia s-a agravat din cauza edemului cerebral condiționat de insuficiența renală și dereglările severe în regimurile acido-bazic și gazos. După introducerea surfactantului, insuficiența respiratorie a început să se rezolve, a crescut SpO₂, însă din cauza alcalozei care iarăși a început să predomine în EAB, curba de disociere a oxihemoglobinei s-a mutat la stânga, ceea ce a cauzat hipoxia tisulară și agravarea statutului neurologic. Utilizarea adecvată a diureticelor de ansă și a osmodiureticelor a permis trecerea insufici-

enței renale acute din faza oligurică în faza poliurică.

Concluzie Infecțiile pulmonare la gravide, mai ales în trimestrele II și III de sarcină, au o evoluție imprevedibilă, cu apariția frecventă a complicațiilor pulmonare și extrapulmonare, la dezvoltarea cărora, pe fundalul terapiei intensive, este necesar de a ridica problema rezolvării sarcinii. Terapia respiratorie se impune a fi efectuată cu menținerea parametrilor metabolismului acido-bazic la nivel quasinormal pentru a preveni hipoxemia, hipocapnia sau hipercapnia cu valori critice.

Rezultate la distanță

Pacienta a fost reinvestigată după 4 ani. Normotermie. Auscultativ, în plămâni murmur vezicular aspru, raluri nu se aud. Acuză tuse periodică cu expectorații mucoseroase în perioada rece a anului.

Rezultatele scintigrafiei. În două proiecții, se constată distribuția neuniformă a substanței radiologice în ambii plămâni. Reducerea circulației pulmonare în segmentele superioare și medii ale plămânului drept, mai pronunțată în S6.

Lung Perfusion



Fig.10. Scintigrafia pulmonară efectuată peste 4 ani.

Rezultatele R-scopiei. Desen pulmonar obișnuit. În proiecția lobului inferior (S6) dreapta se observă o formațiune chistică cu diametrul aprox. 3×2 cm., omogenă, net conturată. Restul cîmpurilor pulmonare transparente. Hilii structurați. Sinusurile libere. Cor – N.

EAB arterial pH=7,40, pCO₂=37,1 mmHg, pO₂=77,1 mmHg, AB=22,6 mmol/l, SB=23,1 mmol/l, BE= -2,1 mmol/l, SaO₂=95,7% . K – 3,99, Na – 141, Ca – 2,20.

Deja timp de un an pacienta cântă în corul bisericesc, în care a cântat înainte de a se îmbolnăvi.

Bibliografie

1. BOȚIANU A., BOȚIANU P. Sindromul de detresă respiratorie acută. Tirgu-Mureș, 2001.
2. BREAM-ROUWENHORST H., BELTZE., ROSS M., MOORES K., - Recent developments in the management of acute respiratory distress syndrome in adults. Am J Health Syst Pharm 2008; 65(1): p. 29-36.
3. CERNEA D., CERNEA N., Principii de anestezie și terapie intensivă în obstetrică. Craiova, 2003

4. COJOCARU V., BORȘ M., COJOCARU D. Ghid practic de management al complicațiilor severe ale gripei pandemice cu virusul de tip nou A (H1N1). Chișinău, 2009.

5. DAVIDSON W., DORSCHIED D., SPRAGG R., SCHULZER M. - Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. Crit Care 2006;10(2): p. 41-45

6. GAMMON R., SHIN M., BUCHALTER S. - Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. Chest 1992 Aug ; 102 (2): p. 568-572.

7. JACOBSON W., PARK G. - Surfactant and adult respiratory distress syndrome. British Journal of Anaesthesia 1993; 70(5): p. 522-526.

8. MACLAREN R., STRINGER K. A. - Emerging role of anticoagulants and fibrinolytics in the treatment of acute respiratory distress syndrome. Pharmacotherapy 2007; 27(6): p. 860-873.

9. ZAMBON M., VINCENT J. - Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. Chest 2008; 133(5): p. 1120-1127.

A.Cotelnic, St. Cernei, T. Florica, D. Sertenean, V. Cotelnic
ANALGEZIA PARAVERTEBRALĂ A TRAVALIULUI
USMF «N. Testimitanu, rector - Academician Ion Ababii,
IMSP Spitalul Clinic Municipal nr.1

Evoluția analgeziei travaliului are o istorie de veacuri, care și până în prezent nu este soluționată definitiv. Au fost tentative de a folosi metode nemedicamenteuse cum ar fi: hipnoza, acupunctura, electroanalgezia, precum și cele medicamentoase: opiaceele, analgezii loco-regionale etc. Cu părere de rău, noi putem doar constata calitățile unei analgezii ideale în obstetrică:

1. Trebuie să garanteze o analgezie adecvată cu instalarea efectului rapid și sfârșitul acesteia să poată fi controlat

2. Să nu aibă efecte secundare asupra mamei și fătului

3. Să nu se acumuleze și să nu se metabolizeze

4. Simplitatea de administrare

5. Să nu afecteze travaliul

6. Lipsa efectului de anafilaxie

7. Să poată fi folosită indiferent de situația obstetricală a parturientei

8. Un preț rezonabil

Reieșind din cele spuse, în toată lumea s-a ajuns la concluzia că metoda ideală ar fi anestezia epidurală, care se instalează rapid și are un efect analgezic bun. Însă, ca și celelalte metode, ea are și contraindicații:

1. Refuzul parturientei

2. Lipsa condițiilor necesare pentru a o efectua

3. O hipotonie pronunțată cu riscul de hemoragii

4. Coagulopatii

5. Sepsis, bacteriemii

6. Administrarea anticoagulantelor

7. Procese purulente în locul puncției

8. Reacții alergice la anestezice

9. Vagotomii pronunțate

10. Detresa respiratorie pronunțată

11. Urgența pronunțată ce nu permite efectuarea anesteziei epidurale

12. Vicii de dezvoltare la făt sau moartea antenatală a lui

13. Labilitatea psiho emoțională a parturientei

14. Neuropatii periferice

15. Dereglări psihice ori afecțiuni ale sistemului nervos central

16. Tratamentul cu antiagreganți

17. Deformarea ori traume ale coloanei vertebrale

În cazurile acestea am putea propune, ca o metodă alternativă, analgezia paravertebrală:

Bloc paravertebral (BPV) este introducerea de anestezic local (AL) lateral coloanei vertebrale, în zona de ieșire a nervilor spinali.

Blocada neuronală cu introducerea paravertebrală se dezvoltă prin acțiunea AL pe rădăcinile dorsale ale nervilor coloanei vertebrale, pe ramurile de comunicare și pe lanțul simpatic. În curs de dezvoltare de la foramen intervertebral nervii spinali au stratul epineural și perineural. Ei au doar un înveliș subțire membranos, ușor permeabil pentru AL. Pentru instalarea efectului analgezic este nevoie de o absorbție adecvată a AL.

Puncte de reper

Procesele spinoase individuale. Creasta iliacă la nivel L4 și coasta a douăsprezecea situată la 10 cm de la linia mediană, corespunde lui L2. Unghiul mai mic de omoplat - este nivelul de T7. Coloana vertebrală a omoplatului la nivelul T3. (Fig. 2), procesul spinos C7 - cel mai proeminent de pe suprafața tuturor proceselor spinoase ale coloanei cervicale.

Metoda

Pentru efectuarea analgeziei paravertebrale este necesar de a găsi procesul spinos L₁-L₂. După asta ne mișcăm cu 2-2,5 cm lateral. Acul este îndreptat perpendicular pe piele, și avansează la 3-4 cm, până când ajunge la creasta laterală (fig. 4). Apoi se trage înapoi 1-1,5cm și redirecționăm astfel încât să treacă deasupra apofizei spinoase. La o distanță de 2-2,5 cm de la acest punct al acului va fi aproape nervul spinal.

Droguri și dozarea

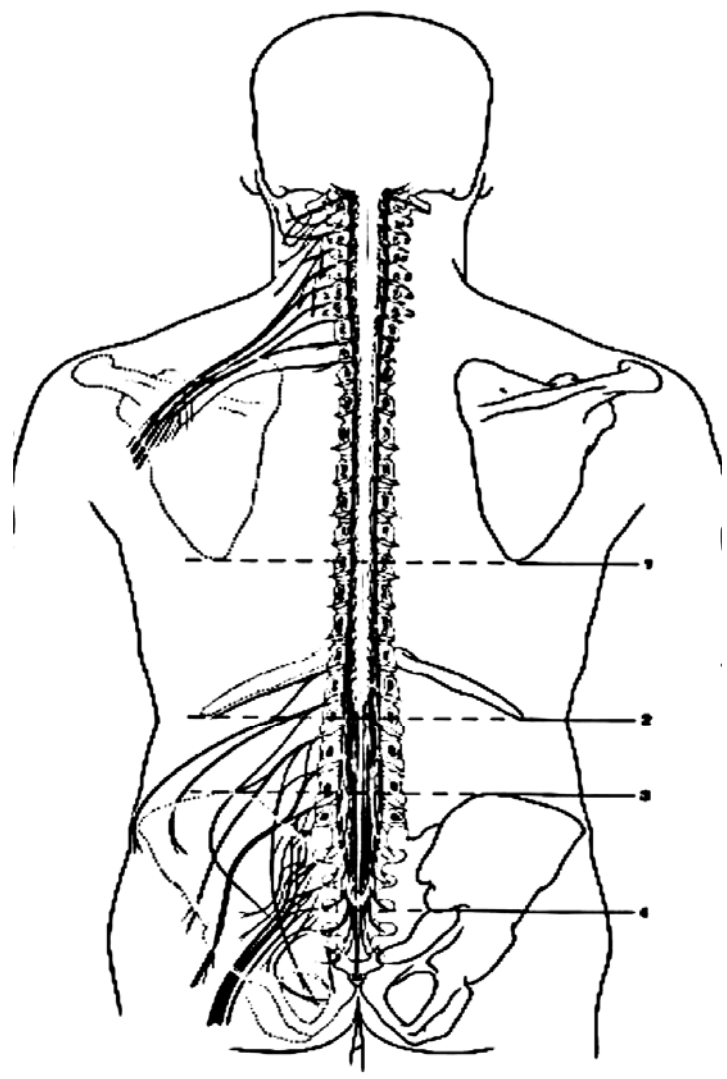
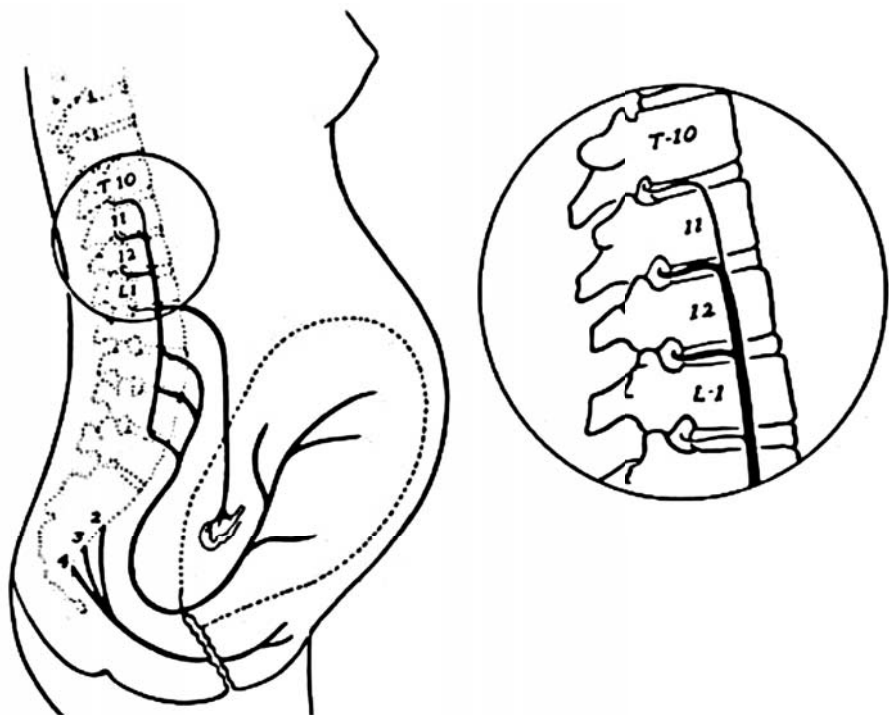
5 ml de lidocaină 2 % sau bupivacaină 0,5% , cu sau fără epinefrină 1:200 000 pentru fiecare puncție . Pentru a prelungi blocada poate fi folosită ropivacaina 0,75 %.

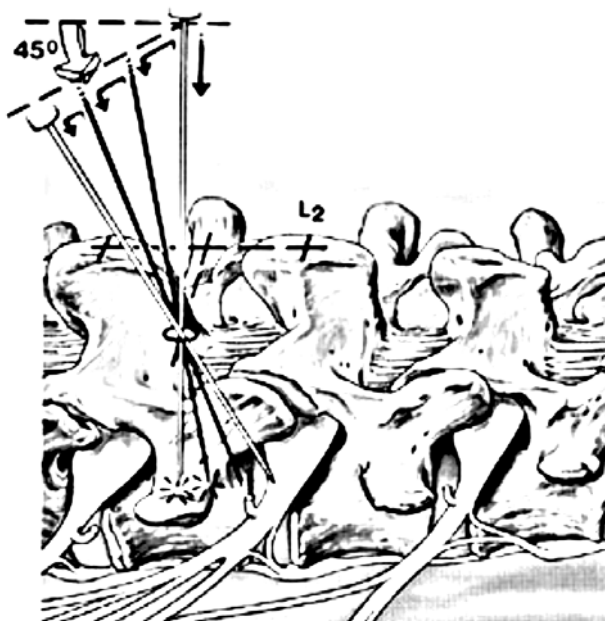
Complicațiile posibile

1 . Toxicitatea acută la utilizarea cantităților mari de AL.

2 . Trauma nervilor spinali individuali, care evoluează în neuropatii.

3 . Injectarea subarahnoidiană sau epidurală, dacă acul ajunge în canalul spinal sau sacul dural.





În cadrul clinicii noastre au fost efectuate 74 analgezii paravertebrale. În 12 cazuri analgezia a fost neefectivă și s-a recurs suplimentar la analgezia intravenoasă. În 9 cazuri parturientele după analgezie nu acuzau dureri deloc, dar în restul cazurilor (53), au avut dureri neînsemnate, suportabile percepute numai în regiunea inferioară a abdomenului. În 17 cazuri a fost necesar de efectuat repetat anestezia paravertebrală, din cauză că s-a utilizat lidocaina, la care durata acțiunii este 1-1,5 ore.

Din toate cazurile studiate, 3 nașteri s-au finalizat prin operație cezariană.

În 4 cazuri a fost aplicată ventuza obstetricală din cauza bradicardiei la făt și copiii în cauză au fost apreciați cu scorul Apgar 6/7 puncte. Majoritatea copiilor (70) au obținut 7/8/9 puncte.

Cu părere de rău s-au determinat și complicații: în 2 cazuri a fost bloc inferior, posibil din cauza introducerii anestezicului local în spațiul epidural. Dar peste 2 ore el s-a cupat fără complicații.

Concluzii:

1. Analgezia paravertebrală poate fi folosită cu succes ca o alternativă a analgeziei epidurale.
2. Analgezia paravertebrală se poate aplica în combinație cu analgezia intravenoasă.
3. Complicațiile analgeziei paravertebrale sunt minimale față de analgezia epidurală.

Bibliografie

1. Cheema SPS, Ilesley D, Richardson J, Sabanathan S. A thermographic study of paravertebral analgesia. *Anaesthesia* 1995; 50: 118-21.
2. Richardson J, Jones J, Atkinson R. The effect of thoracic paravertebral blockade on somato-sensory evoked potentials. *Anesth Analg* 1998; 87: 373-6.
3. Eason MJ, Wyatt R. Paravertebral thoracic blockade a reappraisal. *Anaesthesia* 1979; 34: 638-42.
4. Greengrass R, O'Brien F, Lyerly K, Hardman D, Gleason D, D'Ercole F, Steele S. Paravertebral block for breast cancer surgery. *Can J Anaesth* 1996; 43: 858-61.
5. Naja MZ, Ziade MF, El Rajab M, El Tayara K, Lönnqvist PA. Varying anatomical injection points within the thoracic paravertebral space: effect on spread of solution and nerve blockade. *Anaesthesia* 2004; 59: 459-63.
6. Richardson J, Cheema SPS, Hawkins J, Sabanathan S. Paravertebral space location: a new method using pressure measurement. *Anaesthesia* 1996; 51: 137-9.
7. Sabanathan S, Bickford Smith PJ, Pradhan GN, Hashimi H, Eng JB, Mearns AJ. Continuous intercostal nerve block for pain relief after thoracotomy. *Annals of Thoracic Surgery* 1988; 46: 425-6.
8. Soni AK, Conacher ID, Waller DA, Hilton CJ. Video-assisted thoracoscopic placement of paravertebral catheters: a technique for post-operative analgesia for bilateral thoracoscopic surgery. *Brit J Anaesth* 1994; 72: 462-4.
9. Karmaker MK. Thoracic paravertebral block. *Anesthesiol* 2001; 95: 771-80.
10. Richardson J, Sabanathan S. Thoracic paravertebral analgesia. A review. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 1005-15.
11. Richardson J, Lönnqvist PA. Thoracic paravertebral blockade. A review. *Br J Anaesth* 1998; 81: 230-8.
12. Lönnqvist PA, Hesser U. Location of the paravertebral space in children and adolescents in relation to surface anatomy assessed by computed tomography. *Pediatric Anesthesia* 1992; 2: 285-9.
13. Cheema S, Richardson J, McGurgan P. Factors affecting the spread of bupivacaine in the adult paravertebral space. *Anaesthesia* 2003; 58: 684-711.
14. Lönnqvist PA, MacKenzie J, Soni AK, Conacher ID. Paravertebral blockade: failure rate and complications. *Anaesthesia* 1995; 50: 813-5.
15. Naja Z, Lönnqvist PA. Somatic paravertebral blockade: incidence of failed block and complications. *Anaesthesia* 2001; 56: 1184-8.
16. Sicard J. A., Forestier J. B. radiographic method of exploration of the extradural space using lipodol. *Rev. Neurol. (Paris)* 1921;28:1264-1267

PROTOCOALE



© Olga Cernetechi, V. Petrov, Ludmila Stavinskaia, I. Opalco, Ala Burlacu, Diana Madan

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

NAȘTEREA VAGINALĂ DUPĂ OPERAȚIE CEZARIANĂ *Protocol clinic național*

Elaborat de colectivul de autori:

Olga Cernetechi	Catedra Obstetrică și Ginecologie FEMCMF, USMF "N. Testemițanu"
Victor Petrov	IMSP Institutul Mamei și Copilului
Ludmila Stavinskaia	Catedra Obstetrică și Ginecologie FEMCMF, USMF "N. Testemițanu"
Igor Opalco	IMSP Institutul Mamei și Copilului
Ala Burlacu	IMSP Institutul Mamei și Copilului
Diana Madan	IMSP Institutul Mamei și Copilului

CUPRINS

ABREVIERI UTILIZATE ÎN DOCUMENT	5
PREFAȚĂ	5
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
A.1.2 DEFINIȚII	5
A.3. UTILIZATORII:	6
A.4. OBIECTIVELE PROTOCOLULUI:	6
A.5. DATA ELABORĂRII PROTOCOLULUI: FEBRUARIE 2015	6
A.6. DATA REVIZUIRII URMĂTOARE: FEBRUARIE 2017	6
A.7. LISTA ȘI INFORMAȚIILE DE CONTACT ALE AUTORILOR ȘI ALE PERSOANELOR CE AU PARTICIPAT LA ELABORAREA PROTOCOLULUI:	6
A.8. INFORMAȚIE EPIDEMIOLOGICĂ	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ	8
B.2. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPECIALIZATĂ DE AMBULATORIU	8
B.3. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ	8
C.1. ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	9
C.1.1 ALGORITMUL EVALUAREA GROSIMII SEGMENTULUI UTERIN INFERIOR	9
C.1.2 ALGORITMUL EVALUAREA PREZENȚEI DEFECTELOR DE ȚESUT	9
C.1.3 ALGORITMUL NAȘTERII DUPĂ OPERAȚIE CEZARIANĂ	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR	11
C.2.1 STANDARDE DE ÎNGRIJIRE ANTENATALĂ A FEMEII GRAVIDE CU CICATRICE UTERINĂ DUPĂ OC ANTERIOARĂ	12
Caseta 1. Prima vizită	12
Caseta 2. Măsuri profilactice prenatale	13
C.2.1.1 MĂSURI PROFILACTICE	15
C.2.1.2 EVALUAREA ULTRASONOGRAFICĂ A SEGMENTULUI INFERIOR UTERIN	16
C.2.1.3 ALGORITMUL EVALUĂRII ULTRASONOGRAFICE A SEGMENTULUI INFERIOR UTERIN LA FEMEIA CU OC ÎN ANAMNEZĂ	17
C.2.2. Spitalizarea antenatală	18
C.2.2.1. Alegerea spitalului	20
C.2.2.2. Managementul NVDC. Principiile generale de management a NVDC	22
C.2.2.3. Anestezia epidurală la NVDC	23
C.2.2.4. Inducerea travaliului	24
C.2.2.5. Ruptura uterului cicatriceal	27
Semnele clinice, diagnosticul și tratamentul	27
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	34

D.1. NIVELUL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ.....	34
D.2. SECȚIILE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPICIALIZATĂ DE AMBULATORIU.....	34
D.3. INSTITUȚIILE DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ SPITALICEASCĂ.....	34
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	36
BIBLIOGRAFIE	37

Abrevieri utilizate în document

AGS	Analiza generală de sânge
AGU	Analiza generală de urină
CA	Corioamniotită
CTG	Cardiotocografie
BCF	Bătăile cordului fetal
MEF	Monitorizare electronică a fătului
OC	Operație cezariană
NVDC	Nașterea vaginală după cezariană
OCRP	Operația cezariană repetată planată
OCRE	Operația cezariană repetată electivă
MSRM	Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
NP	Naștere prematură
SIC	Sarcină intracavitateală
s.a	Săptămâni de amenoree
USG	Examen ultrasonografic
VAP	Ventilare artificială a pulmonilor

PREFAȚĂ

Prezentul Protocol clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale și experiența autorilor acumulată în problema uterului cicatriceal. Acesta va servi în elaborarea protocoalelor clinice instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formule suplimentare, care nu sunt incluse în Protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

Exemple de diagnostic clinic:

- Sarcină 39 s.a. Anamneză obstetricală complicată, uter cicatriceal după operație cezariană
- Sarcină 39 s.a. Anamneză obstetricală complicată, uter cicatriceal după operație cezariană. Insuficiența cicatricei pe uter.
- Naștere vaginală după operație cezariană.

A.1.2 Definiții

Nașterea vaginală după operație cezariană (NVDC) se referă la orice femeie care a avut în anamneză o naștere prin operație cezariană, care intenționează să nască per vias naturalis, mai degrabă decât operația cezariană repetată electivă.

Operație cezariană repetată electivă (OCRE) – operația cezariană repetată programată înainte de începerea travaliului și ruperea membranelor amniotice.

Operație cezariană repetată planată (OCRP) – implică necesitatea efectuării operației cezariene mai înainte decât cea programată.

Ruptura de uter este definită ca ruperea mușchiului uterin ce se extinde și cu implicarea seroasei uterine sau ruperea mușchiului uterin cu extensie la vezica urinară sau ligamentul lat.

Ruptura de uter se clasifică:

Completă: dereglarea integrității miometrului cu lezarea membranei seroase uterine

Incompletă: dereglarea integrității țesutului muscular fără lezarea membranei seroase uterine.

A.2. Codul bolii (CIM-10):

034.2 – Uter cicatriceal

075.7.- Nașterea vaginală după operație cezariană

0.82.0 - Operație cezariană electivă

0.82.1 - Operația cezariană urgentă

071.0 – Ruptura de uter până la debutul travaliului

071.1 – Ruptura de uter în naștere

082.8 – Operație cezariană cu histerectomie. Ruptură de uter

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu ale spitalelor raionale (medici obstetricieni-ginecologi, imagiști);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie, medici obstetricieni-ginecologi, medici imagiști);
- secțiile de patologie a gravidității și blocurile de naștere ale spitalelor raionale, regionale și republicane (medici obstetricieni - ginecologi).

A.4. Obiectivele protocolului:

- Îmbunătățirea managementului pacienților care au în anamneză nașteri prin operație cezariană.
- Sporirea calității serviciului medical atât antepartum cât și intrapartum la pacientele cu uter cicatriceal
- Asigurarea conduitei sarcinilor și a nașterilor cu uter cicatriceal conform recomandărilor protocoalelor internaționale.
- A optimiza selectarea contingentului de gravide cu uter cicatriceal pentru naștere vaginală după operație cezariană.
- Reducerea pierderilor perinatale în cazul pacientelor cu uter cicatriceal.
- Eliminarea unor incertitudini terapeutice.
- Protejarea practicianului din punctul de vedere al malpraxisului.

A.5. Data elaborării protocolului: februarie 2015

A.6. Data revizuirii următoare: februarie 2017

A.7. Informație epidemiologică

La momentul actual, problema creșterii ratei operațiilor cezariene (OC) reprezintă o preocupare serioasă, atât printre profesioniști, cât și în întreaga societate. Datele statistice ale diferitor țări arată o tendință unidirecțională. Astfel, în SUA, în timpul anilor 1970-1988, rata OC a crescut de la 5% la 25%, iar, conform datelor anului 2006, aceasta a constituit mai mult de 31,1%. În Canada, în anul 2000, acest indicator a constituit în medie aproape 23%.

Incidența globală a OC

În medie, în lume 1 din 5 femei gravide naște prin OC

Marea Britanie: 1980-9%, 2001-21% ,

SUA: 1970-5%, 1988-25%, 2006-31,1%

Ucraina: 2006-14,3%, 2008-15,8%

OCRP, comparativ cu NV, mărește riscul morbidității materne și neonatale.

Concomitent cu creșterea numărului de OC repetate crește semnificativ și riscul de:

- Inserție adâncă a placentei și placentă accreta în sarcinile următoare
- Placentă previa în sarcinile următoare
- Sarcină ectopică
- Lezare a vezicii urinare, intestinelor sau ureterelor
- Ocluzie intestinală
- Necesitate a unei VAP prelungite

- Hemotransfuzii
- Durată prelungită a operării
- Durată prelungită a spitalizării

*Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)
Green-Top Guideline No. 45 BIRTH AFTER PREVIOUS CAESAREAN BIRTH. February 2007

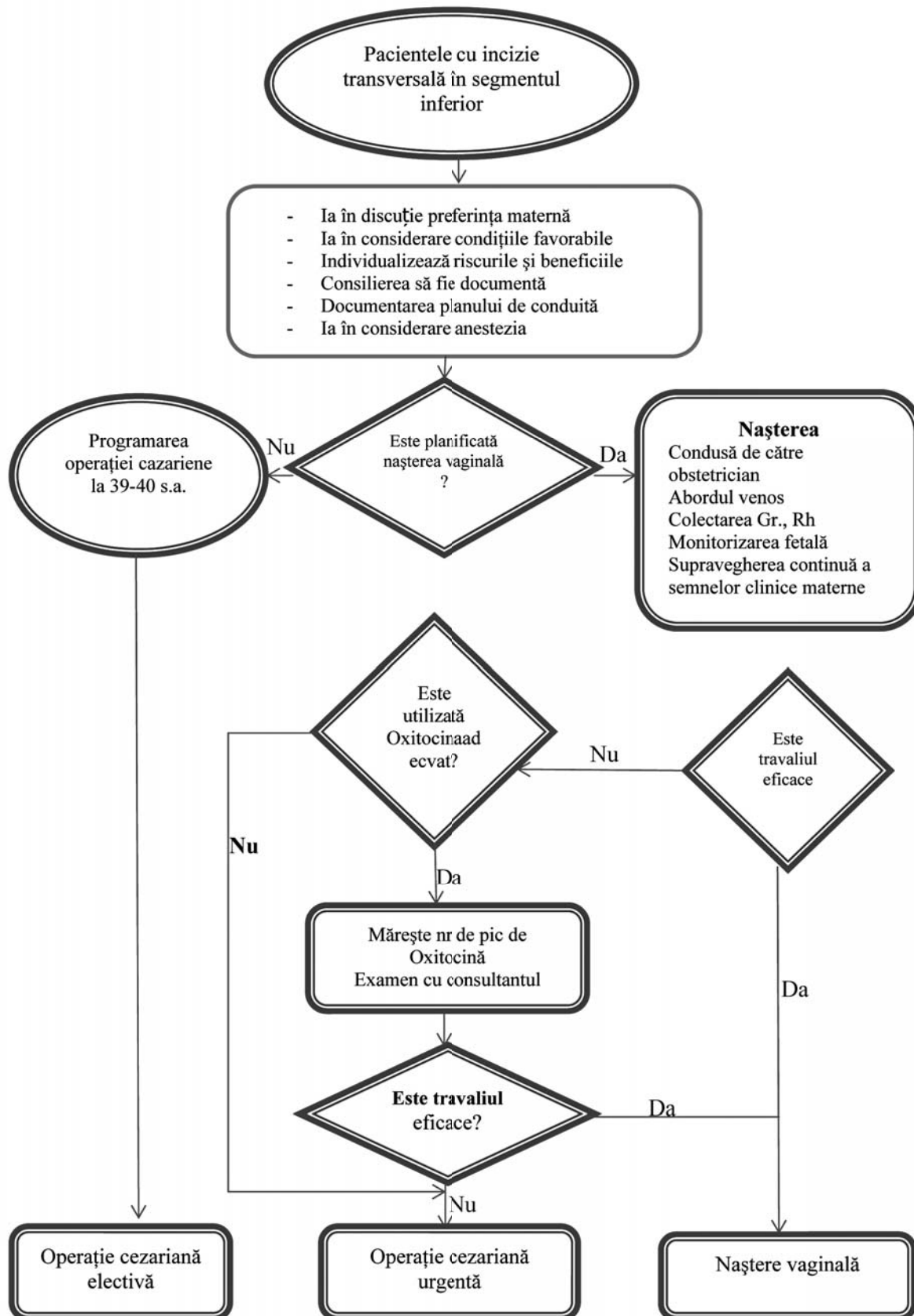
B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
Luarea în evidență a gravidei și monitorizarea sarcinii C.2.1.1 - C.2.5 C.2.2 (caseta 1-6)	Evaluarea factorilor și grupelor de risc Diagnosticarea precoce a complicațiilor evoluției sarcinii	Obligatori: Anamneza (caseta 2.1). Examenul obiectiv (caseta 2.2). Examenul de laborator USG
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulatoriu		
Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
Consultarea și monitorizarea pacientelor cu uter cicatriceal C.2.1.1 - C.2.5 C.2.2 (caseta 1-6)	Diagnosticarea complicațiilor evoluției sarcinii, Direcționarea pacientei spre serviciul medical spitalicesc nivelele II-III, în caz de necesitate Elaborarea planului de conduită preventiv al nașterii (Secția Consultativă a CP)	Obligatori: Anamneza Examenul obiectiv . Examenul de laborator USG
B.3 Nivelul de asistență medicală spitalicească nivelele II-III		
Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
Internare în secția de urgențe obstetricale sau patologie a gravidității C1.1., C.1.2, C1.4 C.2	Stabilirea diagnosticului pentru determinarea definitivă a tacticii de conduita nașterii Rezolvarea sarcinii prin OCRP la 39 săpt. Pregătirea pentru NVDC la 40 săpt.	Obligatori: Anamneza (caseta 3, 4). Examenul obiectiv (caseta 5,12). Examenul de laborator (caseta 6, 12). Evaluarea stării pacientei și a fătului Evaluarea indicațiilor pentru operația cezariană programată Evaluarea contraindicațiilor pentru tentativa de NVDC
Internarea în blocul de naștere C.1.3.,C1.4 C.2	Rezolvarea sarcinii conform algoritmului	<ul style="list-style-type: none"> • Tactica de conduită obstetricală va fi în raport de complicațiile nașterii, RPPA, termenul de gestație, starea cicatricei, starea fătului (caseta 19-20). • Suport psiho-emoțional, parteneriat la naștere (II,A) • Monitorizare (I,B): <ul style="list-style-type: none"> • Partograma (conform protocolului nașterii fiziologice) • Monitoring fetal, CTG continuu sau intermitent (IV,D) • Prevenirea RPM precoce • Aprecierea indicațiilor pentru operația cezariana de urgență (I,B)

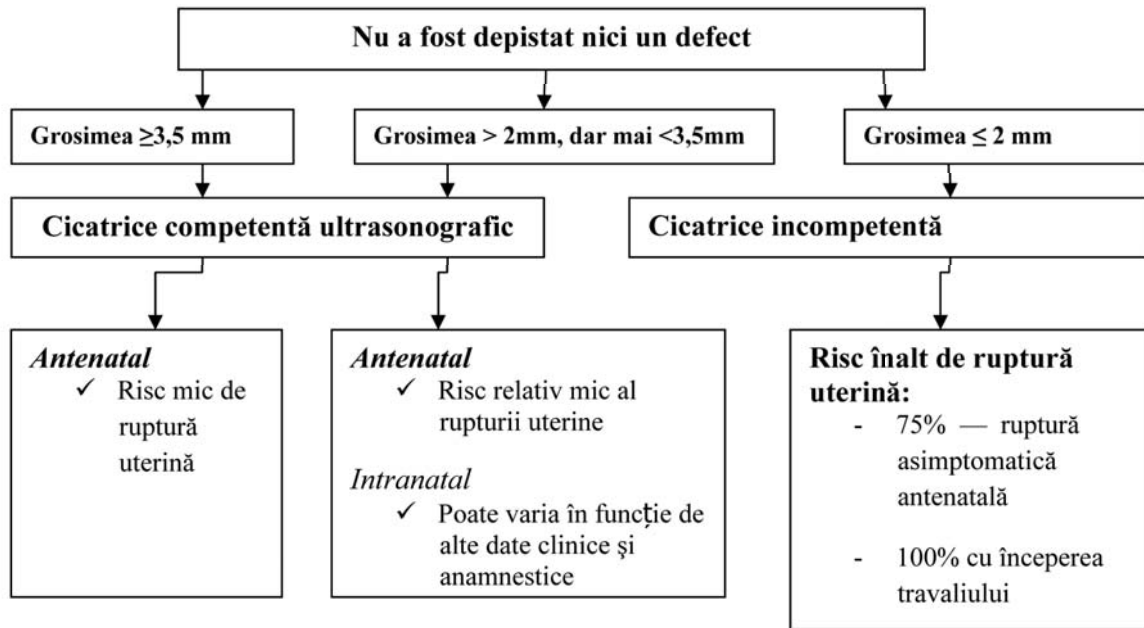
C. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

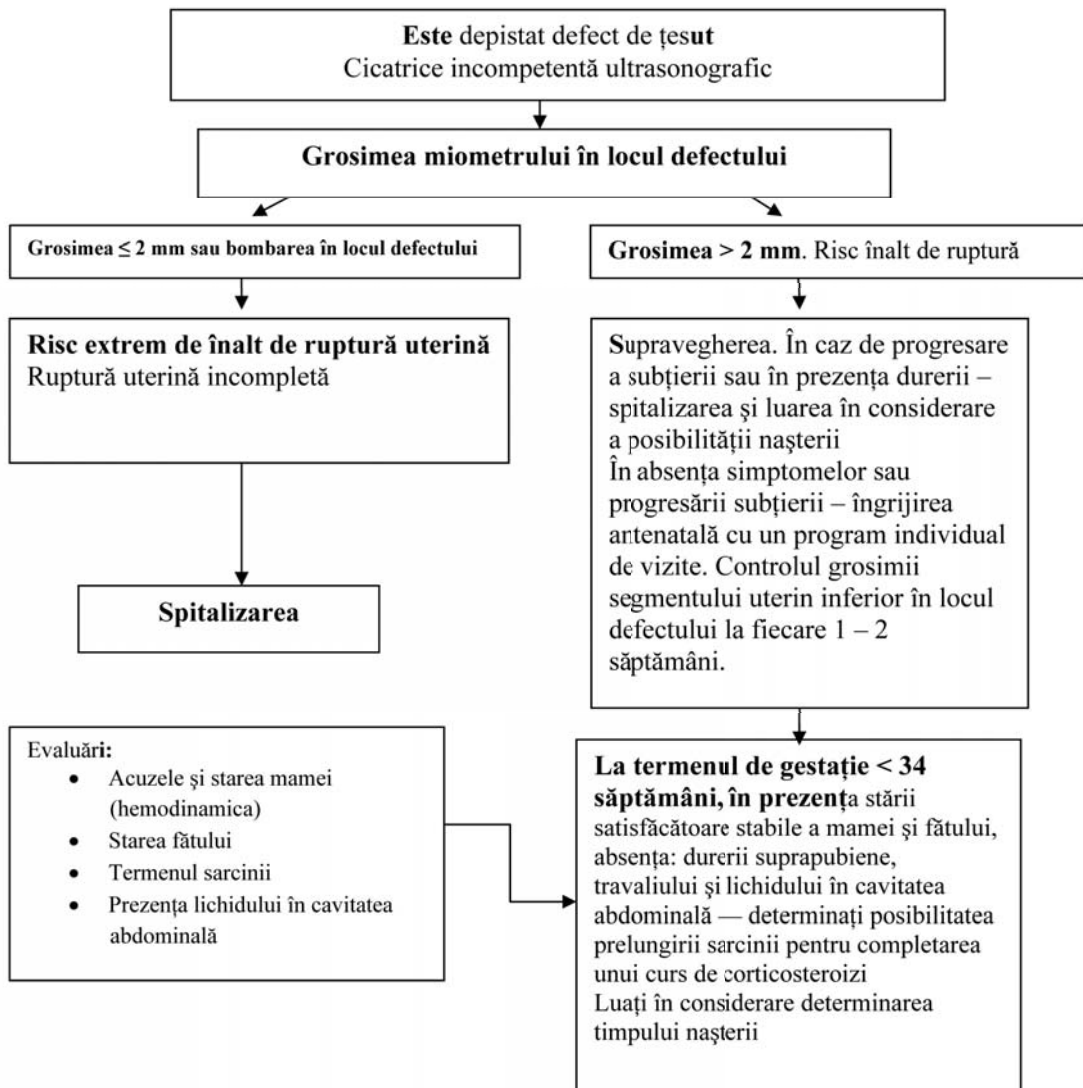
C.1.1 Algoritmul conduitei nașterii după operație cezariană



C.1.2 Algoritmul aprecierea grosimii cicatricilor conform USG



C.1.3 Algoritmul evaluarea grosimii segmentului uterin inferior



C.2. Standarde de îngrijire antenatală a femeii gravide cu cicatrice uterină după OC anterioară

Caseta C.2.1 Depistarea factorilor de risc și datele anamnestice

Prima vizită:

Anamneza principală și datele clinice

1. Numărul de sarcini și rezultatele lor
2. Prezența NVDC în anamneză
3. Prezența NV înaintea de OC în anamneză
4. Numărul de OC
5. Prezența în anamneză a altor intervenții chirurgicale pe uter (miomectomie, tubectomie, histerotomie)
6. Termenul de sarcină la care a fost efectuată OC anterioară
7. Intervalul de timp dintre OC anterioară și sarcina actuală
8. Tipul de incizie uterină la OC anterioară.
9. Dacă tipul de incizie nu este cunoscut, trebuie clarificate detaliile circumstanțelor în care a fost efectuată operația (de urgență, la indicații)
10. Dilatarea cervicală la momentul operației
11. Materialul de sutură utilizat pentru suturarea uterului
12. Metoda de suturare a uterului (sătură într-un singur strat, sutură în dublu strat)
13. Evoluția perioadei postoperatorii (febră, administrarea de antibiotice conform unei scheme terapeutice)

Caseta.2.2.Frecvența examenelor USG

- Frecvența examenelor USG în prima jumătate a sarcinii nu diferă de cea dintr-o sarcină normală
- 9 – 11 săptămâni (10 - 14 săptămâni) – screening I
- 20 – 22 săptămâni –screening II
- În prezent, nu există dovezi științifice cu privire la mărirea frecvenței examenelor USG pentru femeile gravide cu cicatrice uterină
- Nu există date nici în privința “termenelor critice”, la care este necesară examinarea USG la femeile cu uter cicatriceal
- Din punct de vedere practic, este indicată efectuarea examenului USG la 28-32 săptămâni și, de asemenea, la 39 de săptămâni de sarcină pentru luarea în considerare a modului în care va decurge nașterea.

Caseta.2.3. Evaluarea ultrasonografică a segmentului uterin inferior

- În prezent, nu există dovezi științifice cu privire la posibilitatea de evaluare ultrasonografică a grosimii cicatricii uterine și a structurii țesuturilor adiacente pentru a prevedea cu exactitate competența sa în timpul tentativei de NVDC
 - Până în prezent, nu există nici un ghid unanim cu privire la:
 - Posibilitatea de vizualizare a cicatricii uterine
 - O tehnică unică de măsurare a grosimii miometrului adiacent cicatricii uterine.
- Cu toate acestea, aceste probleme în obstetrică sunt studiate la nivel global
- **Indicatorii:**
 - Grosimea segmentului uterin inferior
 - Prezența țesutului cicatriceal
 - Prezența defectelor de țesut (subțierea, bombarea în regiunea subțierii, semnul de “nișă”)
 - **Definiție:**
 - **Cicatrice competentă ultrasonografic** – grosimea segmentului uterin inferior > 2 mm și absența defectelor de țesut
 - **Cicatrice incompetentă ultrasonografic** – grosimea segmentului inferior uterin \leq 2 mm și/sau prezența defectelor de țesut

Caseta 2.4 Contraindicații pentru tentativa de NVDC

1. Prezența indicațiilor pentru operație cezariană indiferent de prezența cicatricii pe uter (prezența placentară, prezența patologică a fătului etc.)
2. OC corporală anterioară (riscul de rupturi uterine 200-900/10.000) sau incizia uterină în formă de T (riscul de rupturi uterine 190/10.000)
3. Rupturi uterine în anamneză
4. Miomectomie cu penetrare în cavitatea uterină în anamneză, tubectomie; miomectomie laparoscopică fără material modern de sutură la suturarea uterului
5. Localizarea placentei în regiunea cicatricii uterine
6. Mai mult de 1 OC în anamneză
7. Prezența pelviană
8. Refuzul femeii de la tentativa de NVDC
9. Cicatrice incompetentă ultrasonografic (grosimea < 2 mm, prezența defectelor de țesut)

Caseta 2.5 Factorii ce cresc probabilitatea succesului NVDC

1. Indicații non-recurente pentru OC anterioară:
 - Prezența patologică a fătului
 - Prezența pelviană a fătului
 - Prezența placentară
 - Preeclampsia
 - Hipoxia fetală
 - Decolarea placentei normal inserate
 - Prolabarea anselor cordonului ombilical etc.
2. Vârsta mamei mai mică de 35 ani
3. Dorința femeii/familiei de a naște pe cale vaginală
4. NVDC în anamneză
5. Naștere vaginală în anamneză

Caseta 2.6 Factorii ce ar putea reduce probabilitatea succesului NVDC

1. Obezitatea femeii gravide, IMC >35
2. Vârsta femeii gravide mai mare de 35 ani
3. Făt macrosom
4. Indicații recurente pentru OC anterioară:
 - a. Bazin clinic strâmtat (greutatea fătului > 4000 g)
 - b. Inerția uterină
 - c. Distocia cervicală
5. DZ, diabetul gestațional
6. Necesitatea inducției travaliului
7. Necesitatea stimulării travaliului
8. Polihidramniosul

Caseta 2.7 Factorii asociați cu sporirea riscului rupturii pe uter la tentativa de NVDC

1. Intervalul de timp dintre nașteri mai mic de 24 luni
2. OC anterioară la termenul < 37 s.a
3. Făt macrosom
4. Febră în perioada postoperatorie
5. Sarcină gemelară
6. Grosimea segmentului inferior uterin mai mare de 2 mm, dar mai mică de 3,5 mm

C 3. Alegerea spitalului pentru NVDC**Caseta .3. 1. Organizarea, încăperile și echipamentul**

•NVDC este asistată în condițiile centrelor medicale maternale de nivelul III de îngrijire perinatală

•NVDC poate avea loc în centrele maternale de nivelul II, dacă

- NU sunt indicații pentru alegerea nivelului III
- Sunt prevăzute condițiile organizatorice și de infrastructură necesare
- Prezența numărului suficient de personal calificat

Organizarea, încăperile și echipamentul

•Disponibilitatea personalului și echipamentului pentru acordarea fără întrerupere a asistenței medicale urgente mamelor și nou-născuților:

- Posibilitatea efectuării intervenției cezariene de urgență în orice moment necesar
- Posibilitatea oferirii asistenței medicale de urgență în cazul hemoragiei obstetricale
 - Terapie de perfuzie-transfuzie
 - Hemostaza chirurgicală

-Posibilitatea de resuscitare a nou-născutului

•Activarea fără întrerupere a laboratorului

•Disponibilitatea permanentă a produselor sangvine

-În secția de maternitate trebuie să existe plasmă și concentrat de eritrocite pentru gravida respectivă

A)•Sala de nașteri:

-Pentru managementul NVDC trebuie prevăzute standardele de asistență intranatală de bază:

1. Salonul unic de naștere
2. Prezența și sprijinul partenerului
3. Alegerea liberă a poziției în timpul nașterii
4. Dispozitivul de cardiocografie cu posibilitatea de înregistrare pe peliculă
5. Setul pentru acordarea ajutorului medical de urgență mamei
 - a. Catetere i/v, cel puțin 2 buc. (16G)
 - b. Seturi pentru perfuzie/transfuzie, seringi, mănuși sterile
 - c. Soluții de cristaloiți (soluție lactată Ringer, soluție salină) și coloizi (gelatină modificată)
 - d. Uterotonice (oxitocină, ergometrină)

e. Sacul AMBU pentru adulți, tub de aer

6. Echipamentul pentru resuscitarea nou-născutului .

B)•Sala de operație:

- Sala de operație trebuie să fie situată la același etaj cu sala de nașteri !!!

Prezența unei săli special destinate pentru intervențiile chirurgicale obstetrice

-Pregătită pentru o intervenție rapidă

•Echipamentul este funcțional și gata pentru acordarea ajutorului medical mamei și copilului

-Oxygen (presiunea în sistem/tub)

-Dispozitivele de respirație

-Echipamentul pentru resuscitarea nou-născutului

C) Personalul:

•O moașă și un obstetrician calificat numiți în mod exclusiv pentru parturienta dată

-Moașa trebuie să fie mereu prezentă în salonul de naștere

-Medicul trebuie să posede calificare pentru efectuarea operației cezariene și să cunoască metodele de hemostază chirurgicală

•Un al doilea obstetrician (asistent)

•Anestezist, neonatolog și asistentă medicală în sala de operație:

-Funcție permanentă

-Trebuie să fie prezentă în secția de maternitate

•Cel puțin două persoane trebuie să fie disponibile pentru acordarea asistenței medicale nou-născutului

-Una din persoane trebuie să posede toate abilitățile de resuscitare avansată

-Celelalte (ceilalți) trebuie să poată acorda asistență calificată resuscitatorului principal

•Dacă este necesară administrarea de medicamente, cel puțin 3 lucrători medicali trebuie să fie implicați în acordarea de asistență nou-născutului

C.4. Managementul NVDC

Caseta 4.1. Principiile generale de management al NVDC

•Restricționarea consumului de lichide, evitarea alimentelor în faza activă a primei perioade de travaliu

• Mobilizarea venei (cateter permanent, nu mai puțin de 16 G instalat la internarea în sala de naștere).

Întocmirea partogramei

-Concluzia privind progresul inadecvat al travaliului (inerția uterină în I perioadă) trebuie să se bazeze pe datele partogramei

•Particularități:

-Pulsul parturientei se evaluează la fiecare 30 de minute

-Creșterea frecvenței pulsului cu mai mult de 110 bătăi per minut poate să confirme începutul unei rupturi uterine și necesită constatări suplimentare ale cauzei tahicardiei

-Examinarea vaginală:

•Se recomandă ca examinarea să fie efectuată de una și aceeași persoană

•În faza latentă – examinarea se face la fiecare 4 ore, sau mai des după indicații

•În faza activă – examinarea se face la fiecare 2 ore

•Monitorizarea stării fetale

-În faza latentă: la fiecare 15 minute prin auscultarea regulată sau prin intermediul MEF

-În faza activă: modul continuu al MEF

•Înteruperea MEF este acceptabilă în următoarele condiții:

-Când datele MEF sunt în limitele normei

-Durata întreruperilor nu depășește 15 minute

-Numărul de întreruperi este mic

•Efectuarea continuă a MEF nu este o contraindicație pentru comportamentul **activ al gravidei în travaliu**

Caseta 4.2 Anestezia epidurală la NVDC

•Nu este contraindicată la NVDC

Conform datelor unui vast studiu retrospectiv NICH, 30 352 NVDC:

Rata NVDC reușite a fost cu 23% mai înaltă în cazul gravidelor cărora le-a fost efectuată AE comparativ cu cele fără AE.

•Nu ascunde simptomele rupturilor uterine

•Poate chiar favoriza diagnosticarea rupturilor uterine

•În timpul efectuării AE este necesar a obține analgezia fără blocarea motorică!

•Se vor folosi soluții cu concentrații scăzute de anestezice

Avantajele:

◆ Este cel mai bun calmant al durerilor comparativ cu alte metode

◆ Se evită depresia narcotică la făt

◆ Nu sporește durata primei perioade de travaliu

◆ Nu sporește riscul OC

◆ Calmare adecvată a durerii în caz de necesitate a OC

Dezavantaje:

• Crește durata celei de-a doua perioade a travaliului

• Sporește riscul de naștere vaginală instrumentală

Caseta 4.3 Inducerea travaliului

Inducerea travaliului nu este contraindicată gravidelor cu cicatrice uterină în urma OC:

TOTUȘI

- a. Aceasta sporește de 2-3 ori riscul rupturilor uterine
- b. Trebuie efectuată după evaluarea minuțioasă a stării obstetricale (inclusiv pentru prezența factorilor de risc)
- c. Decizia privind posibilitatea efectuării inducerii este luată de un Consiliu medical
- d. Inducerea se face numai prin administrarea i/v a soluției de oxitocină

Este interzisă utilizarea prostaglandinelor pentru inducerea travaliului la gravidele cu cicatrice uterină!!!

Este nevoie de consimțământul scris (pentru inducere) al gravidei

Caseta 4.4 Stimularea travaliului

- Dacă în faza activă dilatarea colului uterin este mai mică de 1 cm/oră, se recomandă a se efectua amniotomia
- La 2 ore după amniotomie este necesar a evalua caracterul travaliului și dilatarea colului uterin
 - Dacă dilatarea colului uterin este ≥ 1 cm/oră NVDC va continua
 - Dacă dilatarea colului uterin este ≤ 1 cm/oră:
- Dar contracțiile uterine active și configurarea pronunțată a capului fetal (+++) pot sugera disproporții în dimensiunile capului fetal și bazinului matern – este indicată OC
- În cazul contracțiilor uterine trenante, în absența semnelor de disproporție în dimensiuni ale capului fetal și bazinului matern și dacă starea mamei și a fătului sunt satisfăcătoare, se poate indica stimularea travaliului cu oxitocină
- Stimularea travaliului nu este contraindicată:
- Stimularea se face numai prin administrarea i/v a soluției de oxitocină

Stimularea travaliului cu oxitocinum (2 UA. la 1 litru, 10 - 60 picături/minut), concentrația fiind de 5 ori mai mică față de utilizarea standardă a oxitocinei.

Perfuzia de oxitocină trebuie să fie verificată temeinic

Viteza perfuziei trebuie să fie ajustată astfel încât frecvența contracțiilor să nu depășească 4 contracții per 10 minute.

(În mod ideal — 3 - 4 contracții în 10 minute, fiecare cu durata de 45 - 60 secunde).

- Dacă după 2 ore de la începerea stimulării travaliului acesta este neefectiv (rata dilatării colului uterin este mai mică de 1 cm/oră), se recomandă nașterea operativă

NB!•

- a. Stimularea travaliului sporește de 2-3 ori riscul rupturilor uterine
- b. Decizia privind necesitatea stimulării travaliului trebuie să se bazeze pe datele partogramei
- c. Este nevoie de consimțământul scris al parturientei
- d. Travaliul prelungit la gravidele cu naștere cezariană anterioară reprezintă un pericol și sporește riscul de ruptură a cicatricii uterine

Caseta 4.5 Indicațiile pentru întreruperea tentativei de NVDC

1. Apariția semnelor de ruptură uterină
2. Alte indicații obstetricale
3. Bazin clinic strâmtat
4. Inerție uterină care nu poate fi remediată prin tratament în termen de 2 ore
5. Apare necesitatea pentru stimularea travaliului, însă:
6. Medicul care asistă procesul consideră că utilizarea oxitocinei prezintă pericol pentru cazul dat
7. Gravida nu a dat consimțământul

Caseta 4.6 Managementul perioadei a II - a de travaliu

1. Managementul conform standardelor pentru nașterea normală
2. Poziția verticală în faza timpurie (latentă)
3. Alegerea liberă de către gravidă a poziției de naștere
4. Se va da preferință tehnicii eforturilor „neghidate” (spontane)
5. Epiziotomie, forceps obstetrical, extragere prin vacuum — la indicație
6. Monitorizarea fetală continuă (MEF)
7. Prezența anesteziologului (în sala de nașteri)

Caseta 4.7 Managementul perioadei a III – a de travaliu

1. Se va da preferință managementului activ al perioadei a treia de travaliu
2. Acesta reduce cu 60 % frecvența hemoragiei postnatale relaționate cu atonie uterină
3. Nu este recomandată cateterizarea de rutină a vezicii

Caseta 4.8 Managementul perioadei postnatale

Nu se recomandă controlul de rutină al cavității uterine după o NVDC reușită în absența semnelor de ruptură

Controlul tractului genital și controlul manual al cavității uterine în prezența indicațiilor:

- a. Hemoragie
- b. Dureri abdominale
- c. Colapsul inexplicabil al mamei după naștere
- d. Defect de țesut placentar
- e. Naștere vaginală operativă

Lăuza trebuie să primească volumul standard de asistență medicală, care include:

1.Examinarea minuțioasă a tonusului uterin + masajul uterin timp de 6 h după naștere în modul următor:

în primele 2 h – la fiecare 15 min

în ora a treia – la fiecare 30 min

în următoarele 3 h – la fiecare 60 min

2.Evaluarea stării mamei: Ritmul cardiac și TA

Determinarea unei eventuale hemoragii interne

Femeile cu masa corporală joasă, cu anemie, preeclampsie pot indica simptome de șoc în cazul hemoragiei < de 500 ml.

3.Evaluarea volumului hemoragiei

Caseta 4.9 Semnele rupturii de uter

Semnele care pot apărea

- Suferința fetală conform datelor cardiocografiei
- Durere bruscă în zona cicatricei
- Durere în partea inferioară a abdomenului care persistă între contracții
- Manifestarea durerii cu localizare atipică (regiunea supraclaviculară)
- Hemoragie vaginală sau hematurie
- Slăbirea sau încetarea contracțiilor anterior eficiente
- Schimbarea formei uterului
- Tahicardie, hipotensiune, șoc, dureri în piept, senzație de sufocare la gravidă
- „Pierderea” părții de prezentație la examinarea vaginală
- Palparea părților fetale în cavitatea abdominală
- Majoritatea simptomelor indică, mai cu seamă, probabilitatea rupturii uterine
- Mare parte din acestea nu sunt patognomonice (specifice)
- Suferința fetală poate să nu fie asociată cu ruptura uterină
- Palparea părților fetale în cavitatea abdominală (ca semn patognomic) este rareori observată ca semn separat:

De cele mai dese ori, acesta este însoțit de durere, manifestări de șoc la gravidă, suferință fetală și hemoragii interne sau externe

Diagnosticul de „ruptură uterină” sau „amenințare de ruptură uterină” poate fi stabilit definitiv numai după laparotomie.

Rata de apariție a unor simptome ale rupturii de uter

1.Bradicardie la făt, semn unic 60- 100 %

2.Alte semne de suferință fetală 33-82%

3.Lipsa progresului în timpul travaliului - 21 %

4.Durere -13 %

5.Hemoragie vaginală – 11%

D.RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL

D.1. Nivelul de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none">• medicul de familie• asistente medicale
	Medicamente și consumabile: Consumabile - Pelvimetru, tensiometru, cântar, metru.
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none">• cabinetul pentru USG, dotat cu ultrasonograf transvaginal• laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, creatinina, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei, grupei sangvine / Rh.
D.2. Secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: <ul style="list-style-type: none">• medic obstetrician-ginecolog• asistente medicale• medic de laborator• medic functionalist• medic imagist-ecografist
	Medicamente și consumabile: <ul style="list-style-type: none">• seturi ginecologice — oglinzi, mănuși, spirt, iodonat, tifon de bumbac, emplastru, instrumentar steril. Pelvimetru, tensiometru, cântar, metru.Acid folicPreparate de fierMultivitamine + Minerale
	Dispozitive medicale: <ul style="list-style-type: none">• cabinet ginecologic cu fotoliu ginecologic• laborator citologic• laborator bacteriologic

	<ul style="list-style-type: none"> • electrocardiograf • cabinetul pentru USG, dotat cu ultrasonograf transvaginal • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui + trombocitele, analizei generale a urinei, biochimiei sângelui (proteinele, bilirubina, ureea, ALT, AST, creatinina, ionograma (K, Ca, Mg), glucoza sângelui), indicilor coagulogramei.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească raionale și municipale	Personal: obstetrician-ginecolog anesteziolog moașă asistenta anesteziologului medic de laborator medic hematolog-transfuziolog medic laborant pregătit în izoserologie laboranți cu studii medii
	Departamente: secții specializate Patologii ale sarcinii Blocuri de naștere Anestezie și Terapie Intensivă Bloc chirurgical Secție de transfuzie Laborator clinic
	Medicamente: Blocante ale canalelor de calciu – nifedipină Tocolitice – hexoprenalină, magneziu sulfat. Uterotonice – oxitocină, metilergometrină**, misoprostol. Antibiotice – ampicilină Corticosteroizi – betametazonă, dexametazonă Alcool etilic 96%, tifon steril.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori numărul NVDC la gravidele cu uter cicatriceal	Ponderea NVDC în lotul nașterilor cu uter cicatriceal	Numărul de NVDC x 100%	Numărul total de nașteri cu uter cicatriceal
2.	A îmbunătăți calitatea selectării pacientelor cu uter cicatriceal pentru NVDC	Ponderea pacientelor care au născut vaginal în lotul pacientelor selectate pentru NVDC	Numărul pacientelor selectate pentru NVDC care au născut vaginal x 100%	Numărul total de paciente selectate pentru NVDC
3.	A spori calitatea diagnosticului USG al incompetenței cicatricei de uter	Rata pacientelor la care a fost diagnosticată cicatrice incompetentă ultrasonografic	Numărul pacientelor cu diagnosticul USG de incompetența cicatricei x 100%	Numărul pacientelor cu diagnosticul confirmat intraoperator
4.	A minimiza numărul rupturilor de uter la pacientele selectate pentru NVDC	Rata rupturilor de uter la pacientele selectate pentru NVDC	Numărul nașterilor ce s-a complicat cu ruptură de uter x 100%	Numărul total de pacienți selectați pentru NVDC

Toate obiecțiile sau recomandările trimiteți pe adresa dr.opalco@gmail.com

Bibliografie:

1. **Biswass A.** Management of previous Cesarean section. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:123–9.
2. Queensland Maternity and Neonatal Clinical Guideline: Vaginal birth after caesarean section (VBAC) 2009
3. Guidelines for Vaginal Birth After Previous Caesarean Birth, No 155 (Replaces guideline No 147), February 2005.
4. **Menacker F.** Trends in cesarean rates for first births and repeat cesarean rates for low-risk women: United States, 1990–2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005;54:1–8
5. **Black C, Kaye JA, Jick H.** Cesarean delivery in the United Kingdom: time trends in the general practice research database. *Obstet Gynecol* 2005;106:151–5.
6. **Yeh J, Wactawski-Wende J, Shelton JA, Reschke J.** Temporal trends in the rates of trial of labor in

low-risk pregnancies and their impact on the rates and success of vaginal birth after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:144.

7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 342: Induction of labor for vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:465–8.

8. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth after previous caesarean birth. Guideline No.45. 2007.

9. SOGC clinical practice guidelines. Guidelines for vaginal birth after previous caesarean birth. Number 155 (Replaces guideline Number 147), February 2005. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005; 89(3):319–31.

10. **Vaknin Z, Maymon R, Mendlovic S, Barel O, Herman A, Sherman D.** Clinical, sonographic, and epi-

demologic features of second- and early third-trimester spontaneous antepartum uterine rupture: a cohort study. *Prenat Diagn.* 2008; 28(6):478-484.

11. **Alfirevic Z, Devane D, Gyte GML.** Continuous cardiotocography (CTG) as a form of electronic fetal monitoring (EFM) for fetal assessment during labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD006066. DOI: 10.1002/14651858.CD006066.

12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Practice Bulletin* No. 115. *Obstet Gynecol* 2010;116:450-63.

13. **Bujold E.** Evaluating professional society. Guidelines on vaginal birth after cesarean section. *Semin Perinatol* 2010;34:314-7.

14. **Dodd JM, Crowther CA, Huertas E, Guise JM, Horey D.** Planned elective repeat cesarean section versus planned vaginal birth for women with a previous

cesarean birth. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No. CD004224.

15. **Grobman WA, Gilbert S, Landon MB, Spong CY, Leveno KJ, Rouse DJ, et al.** Outcomes of induction of labor after one prior cesarean. *Obstet Gynecol* 2007;109:262-9.

16. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Planned vaginal birth after caesarean section (Trial of labour) July 2010

17. **Turner MJ, Agnew G, Langan H.** Uterine rupture and labour after a previous low transverse caesarean section. *BJOG* 2006;113:729-32.

18. WHO systematic review of maternal mortality and morbidity: the prevalence of uterine rupture. *BJOG* 2005;112:1221-8.

19. Delivery after previous caesarean section, clinical practice guideline. Nr. 5 October 2011.

IN MEMORIAM



PETRU STRATULAT, DR.HAB.MEDICINĂ, PROFESOR UNIVERSITAR, 08.12.1948 – 29.01.2015

Pe 29 ianuarie 2015 a trecut la cele veșnice profesorul Petru Stratulat, medic pediatru-neonatolog de vocație, distins savant și pedagog, organizator al serviciului de medicină perinatală din republică, fondatorul direcției științifico-practice noi în R.Moldova – Perinatologia - și al Școlii de neonatologie din republică, de asemenea fondator al Asociației de Medicină Perinatală, simbol și pionier al reformelor din domeniul medicinei perinatale. Această veste tristă a îndurerat inimile tuturor specialiștilor neonatologi, pediatri, obstetricieni, ș.a. cu care Domnia sa a activat împreună pentru binele mamei și copiilor din republică.

A fost un manager cu multe inițiative, care prin dăruire de sine a făcut lucruri mari, lăsând în urmă o echipă de discipoli care îi vor continua munca nobilă.

A avut o viață nu prea lungă, dar intensă, care s-a încununat cu numeroase realizări și succese. Plecarea Dumnealui dintre noi este o pierdere pentru familie, colegi, serviciu, un mare gol lăsat în sufletele tuturor celor care l-au cunoscut.

Petru Stratulat s-a născut la 08.12.1948 în satul Ignăței, raionul Rezina într-o familie de agricultori.



A absolvit în anul 1966 școala medie din satul natal, iar în anul 1972 – Facultatea de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (actualmente USMF „Nicolae Testemițanu”). Din anul 1973 până în 1975 a activat în calitate de medic pediatru la Spitalul raional din Ciadâr-Lunga, iar din 1975 până în 1979 – în funcția de adjunct al medicului-șef pe probleme de obstetrică și pediatrie la Spitalul raional Criuleni. În anii 1979–1982 și-a continuat studiile în calitate de doctorand la Institutul de Pediatrie al Academiei de Științe Medicale, or. Moscova, la specialitatea „Pediatrie” susținând teza de doctor în medicină cu denumirea

“*Reactivitatea imunologică la nou-născuți cu afecțiuni perinatale*”. În perioada 1982 – 1989 activează la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău în calitate de asistent universitar (1982-1986), de șef al cursului de neonatologie al catedrei de pediatrie, iar începând din anul 1986 în calitate de conferențiar la catedra de pediatrie. Odată cu crearea Institutului de Ocrotire a Sănătății Mamei și Copilului (în prezent Centrul Mamei și Copilului) (1988), ocupă funcția de șef al secției științifice de perinatologie, apoi din a. 1989 până în

prezent a fost vice-director pe problemele de știință. Din 2012 – director pe probleme de cercetare, inovare și transfer tehnologic al aceeași instituții. În perioada 1994 – 2003 a îndeplinit funcția de prim vicedirector al Institutului, iar în 1998 – 2000 de director interimar.

Preocupările sale științifice și-au găsit reflectarea în lucrarea *“Adaptarea neuroumorale și celulară a nou-născutului sănătos și bolnav”* în baza căreia a obținut titlul de dr. habilitat în medicină (1996). Este autorul al conceptului adaptării neuro-umorale și celulare a nou-născutului sănătos și bolnav. Concomitent, fiind încadrat în activitatea didactică, a fondat, în anul 1996 *catedra de neonatologie*, fiindu-i conferit titlul științifico-didactic de profesor universitar. Este pe bună dreptate considerat **fondator al Școlii de Neonatologie în R. Moldova**.

Pe parcursul anilor de activitate, dl Petru Stratulat s-a manifestat ca un specialist de înaltă calificare, posedând cunoștințe vaste și multilaterale în domeniul neonatologiei, pediatriei și perinatologiei, precum și în alte domenii conexe. Îi erau caracteristice spiritul de inițiativă, capacitățile de lider și o mare dăruire de sine, precum și sentimentul de responsabilitate pentru viața și sănătatea copiilor, fapt confirmat prin activitatea sa în funcția de specialist principal al Ministerului Sănătății în neonatologie (1997–2015) și de specialist principal în neonatologie și pediatrie al MS (2007–2010).

În anii 1997-2006 a exercitat funcția de Președinte al Comisiei de Atestare a medicilor pediatri și neonatologi a MS, apoi de membru al acestei Comisii.

Pe parcursul anilor de activitate a coordonat activitatea de cercetare - inovare a cercetătorilor Institutului Mamei și Copilului, precum și a competitorilor din rândul specialiștilor pediatri-neonatologi, asigurând realizarea unui număr important de teme științifice cu aspect fundamental și aplicativ, care aveau ca preocupare elaborarea și implementarea metodelor de determinare a riscurilor pentru morbiditatea și mortalitatea perinatală, inclusiv neonatală, metodele noi de diagnostic și tratament, precum și aspectele manageriale, care au permis atingerea unor rezultate performante în sistemul de perinatologie-neonatologie și de pediatrie. A coordonat câteva studii epidemiologice în variate aspecte ale sănătății perinatale și pediatrie.

Este remarcabil rolul prof. Petru Stratulat în pregătirea cadrelor de înaltă calificare în domeniile de pediatrie și neonatologie, în calitatea sa de Președinte al Consiliului Științific Specializat DH 14.37.93 la specialitatea “Pediatrie-Neonatologie”, ajutorul acordat tinerilor savanți de susținere a tezelor pentru obținerea titlurilor științifice de doctor și doctor habilitat în științe medicale în perioada 2003 până în prezent, precum și activitatea sa în funcția de președinte al Comisiei de Probleme a Ministerului Sănătății la Specialitatea „Pediatrie”. Astfel, sub conducerea Dumnealui, în calitate de conducător și de consultant, au fost

realizate și susținute 16 teze științifice la specialitatea „Pediatrie”, inclusiv 5 teze de doctor habilitat în medicină. Alte cinci teze sunt în proces de definitivare, toate aceste lucrări fiind consacrate unor probleme stringente ale neonatologiei și pediatriei practice, dar și domeniul sănătății publice.

Prof. P. Stratulat a participat la realizarea a 4 proiecte de cercetare - dezvoltare instituționale finanțate de Academia de Științe a Moldovei și Consiliul Suprem de Cercetare și Dezvoltare Tehnologică din republică, având ca temă studierea factorilor de risc în morbiditatea și mortalitatea perinatală, infecției nosocomiale la nou-născut, adaptării nou-născuților cu greutate mică la naștere, evoluției infecției la nou-născutul prematur și impactului ei asupra neurodezvoltării.

Este autor și coautor a 406 lucrări științifice și didactice, inclusiv: 5 monografii și capitole în monografii, 11 manuale, 4 compendii, 31 ghiduri practice, 9 îndrumare și recomandări metodice pentru medici și pentru studenți, 198 articole, 4 brevete de invenții, 3 certificate cu drept de autor, etc.

Prof. Petru Stratulat este **fondatorul și implementatorul unei direcții noi științifico-practice pentru Republica Moldova – Perinatologia**. A elaborat, coordonat și implementat câteva programe, proiecte internaționale cu un spectru larg de acțiune aplicativă, printre care locul central îi revine Programului Național de Perinatologie, implementat în republică în 3 faze mari: Programul “Ameliorarea asistenței medicale perinatale în Republica Moldova” (1997 – 2002), aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 1171 din 18 decembrie 1997, Proiectul “Promovarea serviciilor perinatale de calitate” (2003 – 2007), formalizat de Ministerul Sănătății, ambele susținute de Reprezentanța UNICEF din Republică, și Proiectul moldo-elvețian „Modernizarea sistemului de perinatologie din R. Moldova” (2006-2014). Ultimul proiect a contribuit substanțial la modernizarea sistemului creat de perinatologie prin înzestrarea tehnică a tuturor maternităților de nivelul I (în total cu 26 poziții) și completarea gollerilor de înzestrare a centrelor perinatale din republică de nivelele II și III cu dispozitive medicale moderne, care s-a desfășurat în paralel cu activitățile de consolidare a funcționării sistemului regionalizat, fortificare a utilizării mijloacelor de asigurare și management al calității – proces reflectat în Conceptul elaborat de Management instituțional al Calității în Îngrijirile Perinatale prin intermediul protocoalelor și standardelor instituționale și ale locului de muncă, proiectelor clinice și manageriale locale de calitate, activităților de monitoring prin indicatorii de calitate și performanță, consultanța cazurilor obstetricale și neonatale prin utilizarea tehnologiilor de informare-comunicare (Telemedicină). Direcțiile strategice ale Programului de Perinatologie au fost complementate cu încă 16 proiecte coordonate de prof. P. Stratulat.

În perioada 2006-2010 este Directorul Centrului Colaborativ OMS cu titlul „Promovarea tehnologiilor oportune în asistența perinatală”.

Astfel, prin intermediul proiectelor științifico-practice naționale și internaționale elaborate, coordonate și implementate de către prof. Petru Stratulat, s-au obținut succese în formarea, optimizarea funcționării sistemului de perinatologie, în regionalizarea sistemului, elaborarea politicilor naționale în perinatologie, a fost posibilă pregătirea a circa 7000 medici obstetricieni, neonatologi, medici de familie, manageri ai serviciilor perinatale, a unui număr mare moașe și asistente medicale, precum și promovarea tehnologiilor bazate pe dovezi științifice recomandate de OMS, implementarea mijloacelor de îmbunătățire a calității (matrița BABIES, standarde/protocoale, auditul perinatal, Telemedicina), s-a reușit de a atinge precece înainte de termenul schițat (încă în 2012) ținta finală pentru Obiectivul de Dezvoltare a Mileniului 4 – reducerea mortalității infantile pe seama deceselor neonatale.

Ca rezultat al tuturor acestor realizări în domeniul dl Petru Stratulat a fost implicat în calitate de expert în diverse activități desfășurate de OMS și UNICEF, Birourile regionale și a unor țări CSI, cărora le făcea față cu brio. Astfel Dumnealui a participat în calitate de facilitator la un șir de cursuri internaționale: Making Safer Planning per Appropriate Technology Course pentru țările CSI (2003, 2005), trei seminare pe tema „Matrița BABIES și managementul calității totale” (2005, 2009, 2012) în Ucraina. A efectuat expertiza protocoalelor naționale în domeniul neonatologiei, pediatriei din Tadjikistan (2005, 2006 și 2010), precum și a protocolului „Клинический протокол по ведению детей, рожденных с экстремально низкой массой тела, при рождении и на первом году жизни. Выхаживание, вскармливание, уход, реабилитация и развитие”, elaborat de Institutul sănătății familiei, Rusia. În anul 2011 la invitația UNFP, Kazahstan, a fost expert al regionalizării serviciului perinatal din Kazahstan.

DL Petru Stratulat a fost membru activ al Asambliei AȘM, membru al Consiliului de Experți al MS (2000-2012), Membru al Senatului și Consiliului Științific

al USMF „Nicolai Testemițanu”. Meritele domniei sale erau recunoscute și la nivel internațional, el fiind ales membru al Asociației de Medicină Perinatală Europene (2002), membru și confondatorul Asociației de Medicină Perinatală a țărilor Regiunii Europa de Sud-Est (2003), Membru de Onoare al Asociației de Medicină Perinatală din România, Președintele Asociației de Medicină Perinatală din R. Moldova (creată în 2000), vice-președintele Asociației de Pediatrie a țărilor CSI.

A fost redactor-șef al revistei științifico-practice „Buletin de Perinatologie” care se editează din 1998, precum și membru al Colegiului revistei „International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology”, Kiev, Ucraina și al revistei „Turkish Journal of Perinatology”.

Pentru succese în activitatea profesională prof. P. Stratulat a fost menționat cu diferite distincții de stat, diplome de onoare ale AȘM, Ministerului Sănătății și USMF „Nicolai Testemițanu”, inclusiv: Premiul pentru știință și dezvoltare tehnologică (2004), Dumnealui este deținător al Ordinului „Gloria Muncii” (2009), Medalia jubiliară „60 ani de la fondarea primelor instituții academice din Republica Moldova” pentru contribuții relevante în procesul de renaștere a sferei științei și inovării (2006), Diplomei de recunoștință a AȘM (2008), Medalia „Binecuvînciosului Voievod Ștefan cel Mare și Sfânt” (2014) și Medalia „Dimitrie Cantemir” (2014). Pentru realizări remarcabile ale căror rezultate au îmbogățit substanțial știința, au avut un aport considerabil la promovarea imaginii pozitive a țării pe plan internațional, un impact considerabil asupra dezvoltării progresului tehnico-științific și social-economic, asupra culturii naționale și mondiale i-a fost decernat Premiul Național.

Adevărat militant al reformelor în domeniul serviciului de perinatologie și neonatologie, prof. P. Stratulat a fost un om talentat care s-a dedicat lucrului, a transformat multe idei îndrăznețe într-o realitate palpabilă. El va rămâne în inimile colegilor, discipolilor și pacienților ca o personalitate ilustră a medicinei autohtone, promotor și implementator al ideilor noi și lider al reformelor asistenței medicale destinate mamei și copilului.