

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL ARTICLES

- | | | |
|--|----|---|
| <p>Svetlana Șciuca, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschi EVALUAREA PROCESELOR CRONICE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPIII CU IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARE</p> | 3 | <p>Svetlana Shciuca, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschi EVALUATION OF CRONIC PROCESSES OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN WITH IMMUNOCOMPROMIS STATUS</p> |
| <p>Angela Cazacu-Startu, Svetlana Șciuca, Rodica Selivestru, Greta Balan, Gr. Friptuleac, S. Cebanu EVALUAREA FACTORILOR DE RISC EXOGENI ÎN DEZVOLTAREA MALADIILOR CRONICE RESPIRATORII LA ELEVI</p> | 6 | <p>Angela Cazacu-Startu, Svetlana Shciuca, Rodica Selivestru, Greta Balan, Gr. Friptuleac, S. Cebanu ASSESSMENT OF EXOGENOUS RISK FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY CHRONIC DISEASES TO SCHOOLCHILDREN</p> |
| <p>L. Danilov, S. Ghinda, M. Maniuc, P. Ababii, V. Smetanca EFECTUL IN VITRO A PREPARATULUI "EXTRACT DE NUCI" PRIVIND INDICIILE DE REZISTENȚĂ PRE-IMUNĂ LA PACIENȚI CU TONZILITĂ CRONICĂ</p> | 10 | <p>L. Danilov, S. Ghinda, M. Maniuc, P. Ababii, V. Smetanca THE IN VITRO EFFECT OF THE EXTRACT OF WALNUT PREPARATION ON THE PRE-IMMUNE RESISTANCE INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS</p> |
| <p>Cristina Tomacinschi, Rodica Selevestru, Svetlana Șciuca MANIFESTĂRI BRONHOPULMONARE ÎN AGAMAGLOBULINEMIE</p> | 13 | <p>Cristina Tomacinschi, Rodica Selevestru, Svetlana Shciuca BRONCHOPULMONARY MANIFESTATIONS IN AGAMMAGLOBULINEMIA</p> |
| <p>Cristina Tomacinschi, Rodica Selevestru, V. Petrovici, Svetlana Șciuca CARACTERISTICI ETIOLOGICE ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII LA COPIII CU IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARE</p> | 17 | <p>Cristina Tomacinschi, Rodica Selevestru, V. Petrovici, Svetlana Shciuca ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY</p> |
| <p>Rodica Selevestru, Ana Plahotniuc, Irina Neamțu, A. Cernacovschi, Ludmila Balanetschi, Olga Belii, Ana Ceban, A. Ianoș, Svetlana Șciuca STATUSUL NUTRIȚIONAL ȘI FUNCȚIA RESPIRATORIE LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ</p> | 21 | <p>Rodica Selevestru, Ana Plahotniuc, Irina Neamtsu, A. Cernacovschi, Ludmila Balanetschi, Olga Belii, Ana Ceban, A. Ianosh, Svetlana Shciuca THE NUTRITIONAL STATUS AND THE RESPIRATORY FUNCTION ON CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS</p> |
| <p>Svetlana Diacova, O. Catana, Emilia Behta, Rand Abd Elnour PARTICULARITĂȚILE MICROBIOLOGICE ALE FARINGELUI LA COPIII ÎN EVOLUȚIA OTITEI MEDII</p> | 26 | <p>Svetlana Diacova, O. Catana, Emilia Behta, Rand Abd Elnour MICROBIAL FEATURES OF CHILDREN'S PHARYNX IN OTITIS MEDIA EVOLUTION</p> |
| <p>Ana Mișina, Patricia Harea, V. Petrovici FIBROMUL ȘI TECOMUL OVARIAN LA PACIENȚELE PEDIATRICE</p> | 29 | <p>Ana Mishina, Patricia Harea, V. Petrovici OVARIAN FIBROMAS AND THECOMAS IN PEDIATRIC PATIENTS</p> |
| <p>Feghiu Gheorghe TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PROLAPSULUI GENITAL</p> | 35 | <p>Feghiu Gheorghe SURGICAL TREATMENT OF GENITAL PROLAPSE.</p> |
| <p>Liliana Profire IMPACTUL HIPOTIROIDIEI MATERNE ASUPRA SARCINII ȘI NAȘTERII</p> | 38 | <p>Liliana Profire THE IMPACT OF MATERNAL HIPOTHYROIDISM ON TASKS AND BIRTH</p> |
| <p>V. Bodnar, Ludmila Ețco, V. Pădure, Victoria Cojocari ALGIILE PELVINE CRONICE LA FEMEIE: CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE</p> | 41 | <p>V. Bodnar, Ludmila Etsco, V. Padure, Victoria Cojocari CHRONIC PELVIC PAIN IN WOMEN: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS</p> |
| <p>Țaulean Cristina, Jubîrcă Svetlana, Pancu Viorica MANAGEMENTUL NEMEDICAMENTOS AL DURERII ÎN TRAVALIUL</p> | 47 | <p>Tsaulean Cristina, Jubirca Svetlana, Pancu Viorica NON-DRUG PAIN MANAGEMENT IN LABOUR</p> |

| | | |
|---|--|--|
| <p>Rodica Catrinici, Alina Varzari, Diana Mitriuc FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE DE EVOLUȚIE A SARCINII POSTTERMEN</p> <p style="text-align: center;">ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN</p> <p style="text-align: right;">V.Gavriluța</p> <p>CORPII STRĂINI TRAHEOBRONȘICI LA COPII - EXPERIENȚA CLINICII DE OTORINOLARINGOLOGIE</p> <p style="text-align: center;">V. Ciobanu, Alina Craciun, Rodica Manole O NOUĂ METODĂ DE TRATAMENT AL RECIDIVELOR DE PROLAPS UTERIN TOTAL</p> <p style="text-align: center;">Alexandru Cicala, Igor Sorocenu MĂSURI INDIVIDUALE DE PREVENIRE A INFRAȚIUNII DE PROVOCARE ILEGALĂ A AVORTULUI</p> <p style="text-align: center;">REVISTĂ LITERATURII</p> <p style="text-align: center;">Ana Mișina, Irina Cuțitari, Liliana Fuior-Bulhac, S. Puiu, Rodica Bejan-Certan, Patricia Harea UTERUL UNICORN</p> <p>Mitriuc Diana, Popușoi Olga, Catrinici Rodica, Friptu Valentin PIERDEREA RECURENTĂ A SARCINII ȘI TROMBOFILIA</p> <p style="text-align: center;">CAZ CLINIC</p> <p>Aliona Cotoman, Rodica Selevestru, Elena Bratu, Diana Rotaru- Cojocari, Ludmila Pînzari, Mariana Ceahlău, Svetlana Șciuca DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPILUL PREMATUR CU MALFORMAȚIE CONGENITALĂ PULMONARĂ</p> <p style="text-align: center;">Mureșan Rodica-Ana, Balanețchi Ludmila, Gocan Horațiu Viorel, Borza Georgeta NOU-NĂSCUT CU FIBROZĂ CHISTICĂ FORMĂ SEVERĂ</p> <p>Blăniță Daniela, Gorea Tatiana, Bozadji Veaceslav, Hadjiu Svetlana, Oglindă Ana, Zoltan Lukacs, Usurelu Natalia DEREGLAREA METABOLISMULUI SFINGOLIPIDELOR: MALADIA KRABBE.</p> <p>Svetlana Șciuca, Mihai Maniuc, Ina Garbi, Victor Rașcov, Evgheenia Crivceascaia, Valentina Scaletchi, Rodica Selevestru DISCHINEZIA CILIARĂ LA COPIL CU BOLI CRONICE RESPIRATORII</p> <p style="text-align: center;">Rodica Selevestru, Alexandru Babin, Irina Ciumacova, Elena Krushelnitskaia, Svetlana Șciuca SINDROMUL ZIVERT-KARTAGENER (SITUS VISCERUM INVERSUS)</p> <p style="text-align: center;">IN MEMORIAM</p> <p>PROFESORUL UNIVERSITAR VICTOR GHETEUL – 90 DE ANI</p> | <p>50</p> <p>54</p> <p>57</p> <p>63</p> <p>68</p> <p>77</p> <p>82</p> <p>86</p> <p>89</p> <p>93</p> <p>96</p> <p>101</p> | <p>Rodica Catrinici, Alina Varzari, Diana Mitriuc RISK FACTORS AND PARTICULARITIES OF EVOLUTION OF POSTTERM PREGNANCY</p> <p style="text-align: center;">HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR</p> <p>V.Gavrilutsa TRACHEOBRONCHIAL FOREIGN BODIES IN CHILDREN - THE EXPERIENCE OF THE PEDIATRIC ORL CLINIC</p> <p>V. Ciobanu, Alina Craciun, Rodica Manole A NEW TREATMENT PROCESS FOR TREATMENT OF TOTAL UTERIN PROLAPS RECEPTIONS</p> <p>Alexandru Cicala, Igor Sorocenu INDIVIDUAL MEASURES TO PREVENT THE DELICT OF ILLEGAL ABORTION</p> <p style="text-align: center;">REVIEW LITERATURE</p> <p>Ana Mishina, Irina Cutsitari, Liliana Fuior-Bulhac, S. Puiu, Rodica Bejan-Certan, Patricia Harea UNICORNUATE UTERUS</p> <p>Mitriuc Diana, Popushoi Olga, Catrinici Rodica, Friptu Valentin RECURRENT PREGNANCY LOSS AND THROMBOPHILIA</p> <p style="text-align: center;">CLINICAL LECTURES</p> <p>Aliona Cotoman, Rodica Selevestru, Elena Bratu, Diana Rotaru- Cojocari, Ludmila Pinzari, Mariana Ceahlau, Svetlana Shciuca BRONHOPULMONARY DYSPLASIA TO PREMATURE INFANT WITH PULMONARY CONGENITAL MALFORMATION</p> <p>Mureshan Rodica-Ana, Balanetschi Ludmila, Gocan Horatsiu Viorel, Borza Georgeta ??</p> <p>Blanitsa Daniela, Gorea Tatiana, Bozadji Veaceslav, Hadjiu Svetlana, Oglinda Ana, Zoltan Lukacs, Usurelu Natalia DYSREGULATION OF SPHINGOLIPID METABOLISM: MALADIA KRABBE.</p> <p>Svetlana Shciuca, Mihai Maniuc, Ina Garbi, Victor Rashcov, Evgheenia Crivceascaia, Valentina Scaletschi, Rodica Selevestru CILIARY DYSKINESIA IN CHILDREN WITH CHRONIC DISEASE</p> <p>Rodica Selevestru, Alexandru Babin, Irina Ciumacova, Elena Krushelnitskaia, Svetlana Shciuca ZIVERT-KARTAGENER SYNDROME (SITUS VISCERUM INVERSUS)</p> <p style="text-align: center;">IN MEMORIAM</p> <p>PROFESSOR VICTOR GHETEUL - 90 YEARS</p> |
|---|--|--|

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

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

MEMBERS PROFESSOR

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

Adresa redacției:
 2032, Republica Moldova,
 Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207
 Tel.: 079542533

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

ARTICOLE ORIGINALE

© Svetlana Şciuca, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschi

Svetlana Şciuca, Rodica Selevestru, Cristina Tomacinschi EVALUAREA PROCESELOR CRONICE ALE SISTEMULUI RESPIRATOR LA COPIII CU IMUNODEFICIENŢE PRIMARE

Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie "Nicolae Testemiţanu",
Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie

SUMMARY

EVALUATION OF CRONIC PROCESSES OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN WITH IMMUNOCOMPROMIS STATUS

Keywords: primary immunodeficiency, bronchiectasis, fibrosis

Actuality: Primary immunodeficiency (PID) is a major group of over 300 different entities caused by the defect of some immune system components. Patients with primary immunodeficiency have a susceptibility to infections, especially respiratory, mainly with encapsulated pathogens with tropism for the upper and lower respiratory pathways that lead to complications such as bronchiectasis (75%), bronchial deformities, pulmonary fibrosis, sinusitis and chronic rhinitis, with direct implications for quality of life and mortality.

Material and methods. In the study were evaluated 9 patients with primary immunodeficiency. The patients underwent a wide range of exploratory diagnostics: assessment of humoral, cellular immunity by ELISA, radiographic chest examination, radiographic examination of the upper respiratory tract and pulmonary CT.

Results. In the study, 9 patients were evaluated clinically and paraclinically confirmed patients with primary immunodeficiency, of which 44.4% were diagnosed with primary humoral immunodeficiency 55.6% with combined immunodeficiency. Severe and frequent localized respiratory infections have been the primary reason for addressing, which have become complicated along with chronic processes: bronchiectasis (22.22%), pulmonary fibrosis (33.34%), chronic atelectasis (11.11%), pleural adhesions (11.11%), chronic sinusitis (11.11%), bronchial deformities (11.11%). Bronchiectasis and pulmonary fibrosis were the most common complications, being predominantly reported in patients with humoral immune deficiencies.

Conclusion: Respiratory system involvement is the most common clinical manifestation in PID. Because of frequent infections, the association of chronic complications is inevitable, with a predominance of bronchiectasis and pulmonary fibrosis, especially in cases of humoral immunodeficiency.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ

Ключевые слова: первичный иммунодефицит, бронхоэктазы, фиброз.

Актуальность. Первичный иммунодефицит (ПИД) является основной группой из более чем 300 различных патологий, вызванных дефектом некоторых компонентов иммунной системы. Пациенты с первичным иммунодефицитом имеют восприимчивость к инфекциям, в основном дыхательной системы, которые приводят к осложнениям, таким как бронхоэктазии (75%), бронхиальные деформации, фиброз легких, синусит и хронический ринит, которые напрямую влияют на качество жизни и повышают риск смертельного исхода.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы 9 пациентов с первичным иммунодефицитом. Пациентам проведён широкий спектр диагностических исследований: оценка гуморального, клеточного иммунитета с помощью ИФА, рентгенологическое исследование грудной клетки, рентгенологическое исследование верхних дыхательных путей и легочной КТ.

Результаты. Клиническое исследование, включавшее в себя 9 пациентов с первичным иммунодефицитом, подтвержденным клинически и при помощи лабораторных анализов, выявило что 44,4% пациента были с первичным гуморальным иммунодефицитом и 55,6% с комбинированным иммунодефицитом. Серьезные и частые респираторные инфекции были основной причиной обращения к врачам, которые осложнились хроническими процессами: бронхоэктазы (22,22%), легочный фиброз (33,34%), хронический ателектаз (11,11%), плевральные спайки (11,11%), хронический синусит (11,11%), бронхиальные деформации (11,11%). Бронхоэктазы и легочный фиброз были наиболее распространенными осложнениями, преимущественно выявляемые у пациентов с гуморальным иммунодефицитом.

Вывод: Вовлечение дыхательной системы является наиболее распространенным клиническим проявлением при первичных иммунодефицитах. Из-за частых инфекций неизбежно развитие хронических осложнений с преобладанием бронхоэктазов и фиброза легких, особенно в случаях гуморального иммунодефицита.

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP) reprezintă un grup major (în continuă creștere) de peste 300 de entități diferite, fiind cauzate de defectul unor componente ale sistemului imun (în principal celule și proteine) [8]. Tabloul clinic și complicațiile imunodeficiențelor depind de tipul defectului sistemului imun, existând o mare variabilitate în relația dintre genotipuri și fenotipuri. Din datele epidemiologice, deficiențele de anticorpi reprezintă cele mai frecvente forme de imunodeficiențe primare și cuprind aproximativ 70-75% [5].

Pacienții cu IDP prezintă o susceptibilitate majoră față de infecții, în special respiratorii. Agenții patogeni implicați sunt preponderent capsulați, cu tropism atât pentru căile superioare, cât și cele inferioare. Din cauza statutului imunocompromis, infecțiile respiratorii sunt frecvente, recurente și cu evoluție severă, fiind adesea însoțite de procese de distrucție, septicemii, procese purulente, care conduc ulterior spre complicații de tipul bronșiectaziilor (75%), deformări bronșice, fibroză pulmonară, sinuzite și rinite cronice, cu implicații directe asupra calității vieții și a mortalității [7]. Infecțiile invazive cu bacterii, fungi, virusuri ș.a. constituie un numitor comun al tabloului clinic în diversitatea sindroamelor de IDP. Luate în ansamblu, ele reprezintă un grup important de condiții care, în lipsa tratamentului adecvat, se cronicează [3]. Complicațiile pulmonare cronice sunt mai frecvent întâlnite în rândul pacienților cu defectul imunității umorale, în comparație cu alte tipuri de imunodeficiențe primare. Dintre teoriile existente care tind să explice cele menționate, cel mai frecvent este menționată cea cu privire la nivelul foarte scăzut de IgA, imunoglobulină implicată direct în protecția mucoaselor [1]. Conform datelor literaturii, cea mai frecventă complicație pulmonară la pacienții cu IDP sunt bronșiectaziile. Totodată, din rapoartele publicate, rezultă că circa 7% dintre adulții și circa o treime din copiii care prezintă bronșiectazii, suferă concomitent și de IDP [9].

În pofida algoritmilor de tratament complex al imunodeficiențelor primare, mortalitatea prezintă cifre înalte (30-45% în întreaga lume). În cazul asocierii complicațiilor ce țin de sistemul respirator managementul rămâne standard, fiind suplimentat de

modalități terapeutice mai specifice, inclusiv chirurgicale (sinuzite, infecții pulmonare), transplant pulmonar și terapii simptomatice. Întrucât complicațiile respiratorii sunt o cauză semnificativă a morbidității și principala cauză a decesului (30-65%) la copii și adulți cu PID, diagnosticarea în timp util și terapia adecvată pot îmbunătăți sau, cel puțin, încetini progresia acestor complicații [6].

Scopul studiului: evaluarea complicațiilor cronice ale sistemului respirator la pacienții cu imunodeficiențe primare.

Material și metode. În studiu au fost evaluați 9 pacienți cu imunodeficiențe primare. Copiii au fost diagnosticați în cadrul Clinicii de pneumologie a Institutului Mamei și Copilului în ultimii 25 de ani. Pacienții au fost supuși unui complex diversificat de metode de diagnostic explorativ: evaluarea valorilor imunității umorale, celulare, examinarea radiologică a cutiei toracice, examinarea radiologică a căilor respiratorii superioare, CT pulmonară. Concentrația imunoglobulinelor a fost determinată prin metoda imunoenzimatică (ELISA). Microscopia luminiscență indirectă imunochimică (ELISA), bazată pe reacția imunologică dintre antigen și anticorpii complementari a stat la baza determinării populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T și B (Laboratorul Microbiologie și Imunologie clinică, IMSP IMC). Evaluarea imagistică a copiilor s-a efectuat prin metoda de examinare cu radiații penetrante și prin tomografia computerizată a toracelui spiralată multisețională, metodă înalt sensibilă care definește mult mai exact structura anatomică bronhopulmonară (Secția Radiologie, IMSP IMC).

Rezultatele examenului clinicoparaclinic al pacienților cu IDP au fost interpretate individual și ca medie statistică. Prelucrarea datelor s-a efectuat utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

Rezultate și discuții. În studiu au fost evaluați 9 pacienți confirmați clinic și paraclinic cu imunodeficiențe primare, din aceștia 44,4% fiind diagnosticați cu imunodeficiențe primare de tip umoral, iar 55,6% prezentând imunodeficiențe combinate (fig. 1).



Fig. 1. Repartizarea pacienților cu IDP incluși în studiu.

Conform studiilor internaționale, simptomele și complicațiile respiratorii prezintă principala cauză a morbidității și mortalității în rândul pacienților cu diferite forme de IDP [2,10]. Infecțiile respiratorii cu diversă localizare au fost motivul primordial al adresării și în cazul pacienților din prezentul studiu. Aceștia se prezintă cu infecții severe (preponderent pneumonii), complicate cu distrucție pulmonară, empiem, focare confluențe ale infiltrației pulmonare. Infecțiile respiratorii frecvente și recurente complicându-se ulterior prin apariția proceselor bronhopulmonare cronice și cronicizarea patologiilor căilor respiratorii superioare.

Rolul de bază în detectarea, caracterizarea și cuantificarea gradului și tipului de leziuni pulmonare a revenit tomografiei computerizate (CT) în combinație cu alte tehnici imagistice (fig. 2).

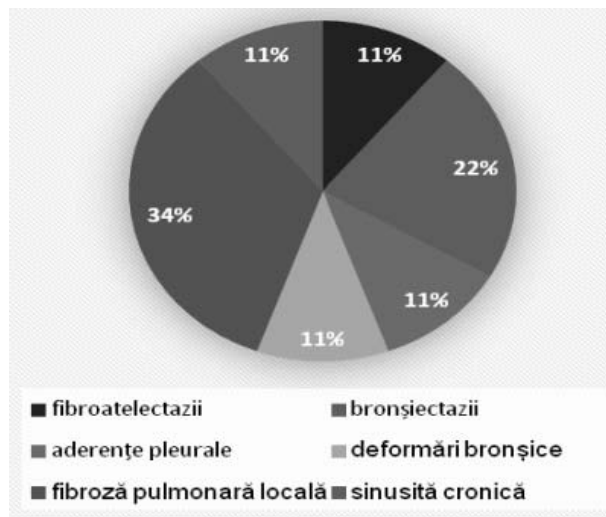


Fig.2. Modificările cronice ale sistemului respirator la pacienții cu IDP

Din rezultatele obținute, fibroza pulmonară și bronșiectaziile reprezintă cele mai frecvente procese bronhopulmonare cronice depistate la copiii cu IDP, date similare sunt relatate și în studiul efectuat de Membrila-Mondragon și colab. pe un lot de 65 pacienți, cele mai frecvente complicații fiind bronșiectaziile (15 pacienți, p 0,12), fibroza pulmonară (3 cazuri, p 0,52) și modificările interstițiale (12 cazuri, p 0,28) [6].

Studiul lui Hurst și colab. relevă un proces inflamator mai sever al căilor respiratorii, cu dezvoltarea mai frecventă a bronșiectaziilor la pacienții cu imunodeficiențe primare prin deficit de imunoglobu-

line, comparativ cu grupul control [4]. Același fapt este confirmat și în cazul pacienților studiați de noi, 75% din cazurile de bronșiectazii fiind la pacienții cu imunodeficiențe de tip umoral și doar 25% la pacienții cu imunodeficiențe combinate.

Concluzie: Afectarea sistemului respirator este cea mai frecventă manifestare clinică în IDP. Din cauza infecțiilor frecvente asocierea complicațiilor cronice este practic inevitabilă, cu o predominare a bronșiectaziilor și a fibrozei pulmonare, în special, în cazurile de imunodeficiențe umorale.

Bibliografie

1. Abdullah O., Al-Hertz W., Sinopulmonary Complications in Subjects with Primary Immunodeficiency, Respiratory Care, 2016, Vol. 61, N 8.
2. Bierry G., Boileau J., Barnig C. et al. Thoracic manifestations of primary humoral immunodeficiency: a comprehensive review. Radiographics, 2009, 29:1909–20. doi:10.1148/rg.297095717
3. Chapel H., Prevot J., Gaspar H.B., et al. Primary immune deficiencies – principles of care. Front. Immunol., 2014, 5:627. doi:10.3389/fimmu.2014.00627
4. Hurst J.R., Workman S., Garcha D.S. et al. Activity, severity and impact of respiratory disease in primary antibody deficiency syndromes, J. Clin. Immunol. 34 (2014) 68e75, <http://dx.doi.org/10.1007/s10875-013-9942-x>.
5. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babusikova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. Front.Pediatr., 2014, 2:77. doi: 10.3389/fped.2014.00077
6. Membrila-Mondragon J., Staines-Boone A. T., Sánchez-Sánchez L. M. et al. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency (PI) Gac Med Mex. 2015,151:145-51
7. Mogica M., García L. S., Silva V. R. et al. Neuropathies in patients with primary immunodeficiencies in treatment with intravenous gammaglobulin. Rev Alerg Mex. 2007, 54(1):14-9
8. Picard, C., Gaspar B., Al-Herz, W. et al. J Clin Immunol (2018) 38: 96. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
9. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. Respir Med 2007; 101:1163–1170.
10. Touw C. M., van de Ven A. A., de Jong P. A. et al. Detection of pulmonary complications in common variable immunodeficiency. Pediatr. Allergy Immunol., 2010, 21:793–805. doi:10.1111/j.1399-3038.2009.00963.x

Angela Cazacu-Startu^{1,4}, Svetlana Șciuca², Rodica Selivestru², Greta Balan³, Gr. Friptuleac^{1,4}, S. Cebanu^{1,4}

**EVALUAREA FACTORILOR DE RISC EXOGENI ÎN
DEZVOLTAREA MALADIILOR CRONICE RESPIRATORII LA ELEVI**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", ¹Catedra de igienă; ²Departamentul de pediatrie,

³Catedra de microbiologie și imunologie

⁴ Agenția Națională de Sănătate Publică

SUMMARY

**ASSESSMENT OF EXOGENOUS RISK FACTORS
IN THE DEVELOPMENT OF RESPIRATORY CHRONIC DISEASES TO SCHOOLCHILDREN**

Keywords: Children, chronic respiratory diseases, training condition, risk factors.

Actuality. Children and adolescents represent the tomorrow society, for whom those people of today invest or should do it – not only financially but also on the educational level, activity and living conditions, their health. A decisive role in the pathogenesis of these diseases is manifesting a lot of risk factors such as ecological harmful factors, food, passive smoking, intra and extra domicile environment (habitual exhaust, household chemicals, dust, pollen, damp) weather conditions, additives and alimentary dyes, pharmaceutical remedies used without a medical prescription, lifestyle of the family.

Material and methods. There were investigated a training conditions of the children in the 9 schools from Chișinău, were determination of microclimatic indices, concentration of CO₂ and CO

Results. In winter cold period air temperatures value was very low during studying. Temperatures values of 17°C was registered in the school. At the beginning of the lessons the average values of temperature were 16,2±0,4, than in the end of the lessons it was 15,6±0,1. Relative air humidity in the classrooms varies during the lessons, but exceeds hygienic normative level (hygienic norm 30-60%) in all investigated schools. Concentration of the carbon dioxide exceeds admissible limits at the end of the lessons in all schools, but the biggest value was registered in 3 schools exceeding hygienic normative (MAC - 0,1%) in 3 times.

Conclusion. The effectuated investigations in the study frame highlighted the existence of training conditions, which could exercise negative or positive action on the health state of children.

РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА ЭКЗОГЕННЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ
РЕСПИРАТОРНЫХ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ**

Ключевые слова: дети, хронические респираторные заболевания, условия обучения, факторы риска.

Актуальность. Дети и подростки представляют собой будущее поколение, для которого общество сегодня инвестирует или должно делать это - не только экономически, но и в образовании, физической активности, условиях жизни, и в здоровье. Решающую роль в патогенезе этих заболеваний имеет множество факторов риска, такие как экологические вредные факторы, питание, пассивное курение, внутренняя и окружающая среда обитания (вредные выбросы, бытовые химикаты, пыль, пыльца, сырость), погодные условия, пищевые добавки и красители, фармацевтические средства, используемые без рецепта врача, образ жизни семьи.

Материалы и методы. Были изучены условия обучения детей в 9 школах г. Кишинева, были определены микроклиматические показатели, концентрация CO₂ и CO.

Результаты. В холодное время в школе были зарегистрированы значения температуры 17°C. В начале уроков среднее значение температуры составляло 16,2±0,4 C°, тогда как в конце уроков было 15,6±0,1 C°. Относительная влажность воздуха в классных комнатах варьируется во время уроков, но превышает гигиенический нормативный уровень (гигиеническая норма 30-60%) во всех исследованных школах. Концентрация диоксида углерода превышает допустимые пределы в конце уроков во всех школах, но самый большой уровень был зарегистрирован в 3 школах, превышающих гигиеническую норму (ПДК - 0,1%) в 3 раза.

Выводы. Проведенные исследования подчеркнули наличие условий обучения, которые могут оказывать негативное воздействие на состояние здоровья детей.

Actualitate. Acțiunea nefastă a factorilor din mediul ambiant și intern din încăperi în privința maladiilor respiratorii cronice la copii este obiectul a numeroase investigații epidemiologice, de laborator și explorative în vederea soluționării axiomei „epidemiei alergice” a secolului XXI și, în special, a astmului bronșic. Printre alergenii din mediul habitual al copilului se numără: praful, blana de pisică, câine, oaie, șoareci, alergenii insectelor, ciuperci, polenuri, infecțiile cu virusuri, *Mycoplasma*, helminții, fumatul activ și pasiv, noxele atmosferice (formaldehide, CO, CO₂, NO₂, ozon, particule de asbest, suspensii solide, dioxidul de sulf, monoxidul de carbon, dioxidul de azot), factorii fizici (temperatura joasă, umiditatea excesivă, viteza de mișcare a aerului, undele electromagnetice, razele solare), alergenii alimentari, aditivi alimentari (aromatizanți, coloranți, conservanți, emulgatori) [3, 8, 9, 10]. Luând în considerare unele relații din literatura de specialitate, cauza reală a creșterii prevalenței astmului bronșic la copii este nedeterminată, iar natura multifactorială impune excluderea factorilor de risc din ambianță pentru toate nivelele de profilaxie [1, 4].

Conform datelor furnizate de Centrul de Sănătate Publică din 2014, în mun. Chișinău, asigurarea igienică și sanitaro-tehnică nefavorabilă din instituțiile instructiv-educative evidențiază necoresponderea microclimatului în 13,3% din instituții, a iluminatului artificial în 31,4% instituții, a sistemului de ventilație în 17,1%, ceea ce favorizează majorarea morbidității prin maladii respiratorii, ale ochiului și anexelor sale.

Poluarea aerului rezidențial, din încăperile de construire și celui din mediul ambiant constituie unul dintre cei mai semnificativi factori în structura etiologică a cauzelor instalării bolii și declanșării crizelor astmatice. Factorii mediului ambiant și rezidențial al copilului cu astm au un rol decisiv pentru prognosticul evoluției bolii. În condițiile civilizației actuale poluarea chimică intervine considerabil în în frecvența și severitatea accidentelor dispneice la astmatici. Tabagismul activ și fumatul pasiv sunt factori de risc pentru adolescenți și tineri și favorizează agravarea astmului bronșic [2, 4].

Se consideră că mai mult de 20% din astmaticii adulți fac astm bronșic sever și în 22% de cazuri testele cutanate reprezintă rezultate pozitive de sensibilizare la fungi, ceea ce constituie 700000 pacienți în SUA [7].

Material și metode. Pentru aprecierea impactului factorilor igienici ocupaționali în prezentul studiu retrospectiv al relațiilor dintre factorul de risc și capacitatea lui de a favoriza apariția maladiei am realizat evaluarea condițiilor igienice ocupaționale și habituale ale unui eșantion format din 245 de copii din claustrale selectate și a unui grup din 245 de elevi considerați sănătoși. Studiile igienice au avut ca scop determinarea valorilor reale ale umidității rela-

tive, temperaturii aerului și concentrației de CO₂ în interiorul încăperilor. Elevii incluși în studiu au fost selectați din 6 licee din mun. Chișinău și 3 licee rurale din raioanele republicii.

Studiile igienice au avut ca scop determinarea valorilor reale ale umidității relative (UR%) și temperaturii aerului (t°C) ca factori de microclimă ai încăperilor, iar concentrația bioxidului de carbon (CO₂) ca indice al componenței gazoase a spațiilor cercetate. Măsurările cantitative și calitative se efectuau cu ajutorul aparatului Aer Quality Monitor 5000 (USA). Condițiile ocupaționale au fost apreciate pe parcursul lecțiilor, în dinamică, la începutul și la finele fiecărei lecții, iar condițiile habituale ale acestor indici se determinau seara între orele 16° - 20° cu aprecierea mediei a nouă măsurări pe orizontală și verticală din puncte diferite amplasate pe diagonală.

Rezultate. Cercetările de monitorizare igienică au evidențiat particularități în dinamica lecțiilor și în perioadele sezoniere. Modificările sunt extrem de variate și denotă o aerisire insuficientă a claselor de studiu și posibilitatea influenței acestui fapt negativ asupra sănătății elevilor. La începutul lecțiilor, în toate perioadele, concentrația de CO₂ corespunde normativului igienic (0,1%). Începând cu lecția a II-a, concentrația de CO₂ se majorează considerabil, mai cu seamă în perioada sezonieră de trecere, atingând nivelul mediu de 0,2±0,03%, ceea ce depășește normativul igienic de două ori (p<0,001). Pe parcursul lecțiilor, concentrația de CO₂ are o tendință de creștere, variind de la o lecție la alta. Spre finele lecțiilor, cea mai înaltă concentrație de CO₂ atinge valoarea medie de 0,32±0,01% (p<0,001) în perioadele de trecere de la un sezon la altul ale anului, ceea ce depășește limitele normativelor igienice de 3,2 ori. În perioada rece, spre finele lecțiilor, concentrația de CO₂ atinge nivelul de 0,23±0,02% (p<0,001), ceea ce depășește limitele normativelor igienice de 2,3 ori.

Condițiile ocupaționale ale elevilor din eșantionul de studiu și ale copiilor sănătoși din școlile selectate au fost apreciate pe parcursul lecțiilor, obținându-se valori nesatisfăcătoare pentru toate claustrale (tabelul 1). Evaluarea acestor rezultate a evidențiat indicii cei mai nesatisfăcători în clasele elevilor din liceul nr. 3. Concentrația medie a CO₂ din acest liceu este cea mai crescută, fiind egală cu 0,19±0,004%, comparativ cu liceul nr. 4 unde CO₂ este de 0,17±0,01%, (p<0,05), și de clasele din liceul nr. 2, 0,16±0,01% - (p<0,01).

Conform indicilor de microclimă apreciați ca fiind mai nefavorabili în clasele liceului nr. 3, unde umiditatea relativă a aerului în încăperi depășește CMA cu 3,8%, umiditatea relativă a aerului era egală cu 63,8±1,6%, iar în liceul nr. 5 este în limitele admise - 54,8±1,8%, p<0,001. Umiditatea relativă a aerului la începutul lecțiilor a constituit în medie 45,8±1,4%, valoarea maximă fiind de 47,3%, iar minimă - de 38,9%. Monitorizarea computerizată a umidității pe

parcursul lecțiilor decelează o creștere a acestui indice în medie cu 5,6%, iar la finele lecțiilor, umiditatea relativă crește considerabil și atinge nivelul de 62,9±1,4% (p<0,001), maxima fiind de 66,9%, iar valoarea minimă – de 51,0%. Aceste condiții igienice nefaste pot duce la apariția igrasiei și a mușgaiului în clase, la declanșarea acceselor de astm bronșic,

exacerbărilor de bronșită cronică și la dezvoltarea altor maladii respiratorii cronice. Umiditatea relativă a aerului în afara clădirii, în perioada investigațiilor, a constituit 37,8-43,2%. Concomitent cu variațiile indicilor microclimatici, în încăperile claselor au fost înregistrate modificări ale concentrațiilor dioxidului de carbon.

Tabelul 1.

Condițiile ocupaționale și rezidențiale ale copiilor cu astm în funcție de claustre

| Liceul | CO ₂ % (CMA 0,1%) | | Umiditatea relativă (indice normal 40-60%) | | T °C (indice normal 18-22°C) | |
|----------------|---------------------------------|-------------|---|-------------|---------------------------------|-------------|
| | ocupațional | rezidențial | ocupațional | rezidențial | ocupațional | rezidențial |
| nr. 1. (n=620) | 0,16±0,003 | 0,13±0,01 | 59,6±1,3 | 58±2,9 | 17,1±0,1 | 18,3±0,2 |
| nr. 2 (n=317) | 0,16±0,01 | 0,14±0,004 | 63,4±1,5 | 60,3±1,8 | 16,9±0,2 | 18,2±0,1 |
| nr. 3 (n=525) | 0,19±0,004 | 0,17±0,004 | 63,8±1,6 | 57,1±1,6 | 16,6±0,1 | 18,4±0,3 |
| nr. 4 (n=419) | 0,17±0,01 | 0,16±0,01 | 57,3±1,8 | 57,2±1,6 | 18,2±0,2 | 18,8±0,3 |
| nr. 5 (n=619) | 0,16±0,003 | 0,14±0,003 | 54,8±1,8 | 57,3±1,1 | 18,1±0,2 | 18,7±0,2 |

Cele mai stresante perioade pentru organismul în creștere și care suferă de maladii respiratorii cronice sunt cele de trecere, de până la începutul sezonului de încălzire și după stoparea lui, perioada de toamnă și de primăvară. În perioada, când se sfârșește și cea până a începe perioada de încălzire centralizată a instituțiilor de învățământ, starea microclimatică era nefavorabilă, în toate instituțiile de învățământ supuse studiului. Temperatura la începutul lecțiilor atinge nivelul mediu de 16,1±0,1°C, temperatura minimă fiind de 15,4°C, iar maximă – de 16,4°C. La finele primei lecții, temperatura medie era de 16,3±0,3°C, p<0,05; valoarea minimă – de 15,8°C, iar cea maximă – de 16,6°C. Pe parcursul lecțiilor, temperatura crește treptat, constituind la finele lecțiilor 17,1±0,2°C; p<0,001, valoarea minimă majorându-se până la 16,6°C, iar cea maximă – până la 17,4°C, rămânând astfel stresantă pentru organismul în creștere.

Această situație s-a înregistrat deci în toate liceele supuse investigației. Media temperaturii aerului a indicat valori la nivelul cel mai jos în liceul nr. 3, fiind egală cu 16,6±0,1°C, cu diferențe semnificative între temperatura altor instituții școlare. În clasele liceului nr. 4 același indice s-a situat la nivelul inferior al normei, fiind egal cu 18,2±1,2°C, p<0,001, iar în liceul nr. 1 - de 17,1±0,1°C, p<0,01. Temperatura aerului în afara încăperii, în această perioadă, varia între 7 și 10°C.

Aprecierea concentrației CO₂ și a indicilor de microclimă privind condițiile habituale la elevii din studiu și la copiii sănătoși s-a efectuat seara, între orele 16°-20°, cu calcularea mediei a 9 măsurări din puncte diferite. Diferențe importante am constatat observă conform componenței gazoase a aerului apreciat prin concentrația de CO₂ a încăperilor rezidențiale la elevii cu astm bronșic. Concentrația de CO₂ în încăperile de la domiciliul copiilor din liceul nr. 1, este cea mai crescută, fiind egală cu 0,17±0,004%, comparativ cu condițiile elevilor din liceul Nr. 5 – 0,14±0,003%,

p<0,001. În locuințele elevilor din liceul nr. 1 nivelul de CO₂ a constituit 0,16±0,01%, comparativ cu elevii din liceul nr 1 – 0,13±0,01%, p<0,01, iar pentru cei din liceul nr. 2 – 0,14±0,004%, p<0,05. Aceste rezultate pot fi explicate prin studierea locului de trai al copiilor cu astm bronșic. S-a constatat că în 23% cazuri copii din liceul nr. 3 locuiesc în cămine și în 7,8% cazuri în încăperi de tip „baracă”, comparativ cu copiii altor instituții școlare, dintre care doar 8,7% cazuri ai liceului nr. 4 locuiesc în cămine. Concomitent, s-a investigat gradul de viciere al aerului locuinței care, de regulă, poate fi estimat prin determinarea concentrației de dioxid de carbon. Acest component al aerului este și un indicator al eficacității ventilației în încăperi. În ambele grupuri de studiu, cele mai mari concentrații de CO₂ se înregistrează în dormitoare (0,18%), baie, veceu (0,15%) și bucătărie (0,2%) în perioada rece și în perioada de trecere, din cauza încălzirii insuficiente a încăperilor, îndeosebi în perioada de trecere a sezonului de încălzire, ca urmare a nerespectării regimului de aerisire al locuințelor, precum și a blocării canalelor de ventilare. În încăperile rezidențiale cu încălzire autonomă, mai ales cu sobe, s-a înregistrat o concentrație de CO egală cu 0,007-0,009 mg/m³.

Un alt indicator important pentru evaluarea condițiilor de trai este umiditatea relativă a aerului. Investigațiile noastre la acest compartiment au stabilit că umiditatea relativă a aerului în locuințele copiilor cu astm bronșic constituie în medie 62,3±2,7% și în cele ale grupului de elevi sănătoși 56,4±1,3% (p<0,05) în perioada rece și respectiv 51,2±2,9% și 49,6±1,9% în perioada de trecere a sezonului de încălzire (norma optimală fiind pentru perioada rece 30-45%). Valorile umidității relative a aerului depășesc normele igienice în perioada rece a anului în 63,5% locuințe ale grupului elevilor cu astm bronșic și în 49,4% locuințe ale grupului copiilor fără maladii cronice respiratorii.

Pentru perioada sezonieră de tranziție (primăvara

și toamna) s-a stabilit că temperatura medie a aerului din complexele rezidențiale este de $15,4 \pm 0,6^{\circ}\text{C}$, variind de la $14,5 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ până la $16,1 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, în locuințele copiilor cu astm bronșic, ceea ce nu corespunde normelor igienice, iar în locuințele lotului copiilor sănătoși, temperatura aerului constituie în medie $17,1 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,01$). În unele cazuri, în perioadele de trecere de la perioada caldă la sezonul de încălzire se înregistrează temperaturi ale aerului destul de joase în antreuri $-14,5 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$, în saloane $-14,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, în dormitoare $-15,5 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$. Practic, în toate odăile copiilor cu astm bronșic temperatura aerului este mai mică decât în cele unde locuiesc elevii sănătoși din grupul de control. În special, în dormitoare acest indice diferă: respectiv $15,5 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ și $17,5 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$), în saloane $-14,7 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ și $15,9 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,05$), în bucătării $-15,5 \pm 0,4^{\circ}\text{C}$ și $17,8 \pm 0,3^{\circ}\text{C}$ ($p < 0,001$).

Rezultatele evaluării elevilor și a părinților cu privire la de atitudinile și practicile nocive față de consumul tutunului permit evidențierea dependenței dintre astmului bronșic la copii și acest factor. În eșantionul elevilor investigați, 63% de părinți erau consumatori de tutun, care fumau de $17,04 \pm 1,2$ ani câte $15,7 \pm 1,1$ țigări în medie pe zi și doar 27,6% din părinți consumau tutun în eșantionul copiilor de control, care fumau de $15,4 \pm 2,3$ ani, câte $9,4 \pm 1,8$ țigări pe zi.

Discuții. Datele obținute în prezentul studiu relevă că pe primele locuri, după gradul de agresiune, se situează temperatura joasă a aerului, igrasia, mucegaiul și umiditatea înaltă. Este destul de elocventă acțiunea complexă a acestor factori în dezvoltarea maladiilor respiratorii cronice și în declanșarea acceselor de astm bronșic. Prin urmare, factorii primordiali în dezvoltarea maladiilor respiratorii cronice la copii, inclusiv a acceselor de bronșită cronică și de astm bronșic, sunt: temperatura joasă a aerului din încăperi, umiditatea relativă înaltă, igrasia, mucegaiul, concentrația înaltă de CO_2 , lipsa ventilației în locuințe și în sălile de clasă. Acțiunea concomitentă a mai multor factori de risc sporește dezvoltarea și declanșarea acestor maladii.

Estimând riscul relativ și riscul atribuabil în declanșarea și evaluarea maladiilor respiratorii cronice, noi am stabilit un risc semnificativ al acțiunii temperaturii scăzute a aerului ($\text{RR} = 3,96$, $p < 0,001$), al umidității relative crescute ($\text{RR} = 2,41$, $p < 0,001$), concentrației sporite de CO_2 ($\text{RR} = 1,76$, $p < 0,001$). Rezultatele obținute la calcularea gradului de risc atribuabil pun în evidență următorul fenomen: în grupul de studiu, probabilitatea de dezvoltare a patologiei respiratorii cronice se poate aștepta la copiii expuși următorilor factori: temperatura joasă a aerului ($\text{RA} = 79,9\%$, $p < 0,001$), umiditatea relativă sporită

($\text{RA} = 70,5\%$, $p < 0,001$), vârsta (copiii claselor II și III care locuiesc în condiții nefavorabile – $\text{RA} = 51,4\%$, $p < 0,05$; $23,05\%$, $p < 0,001$), concentrația de CO_2 ($\text{RA} = 29,6\%$, $p < 0,001$), factorii sociali (nivelul socio-economic al familiei și tabagismul pasiv – $\text{RA} = 23,9\%$, $p < 0,001$; $8,6\%$, $p < 0,001$).

Concluzii. Condițiile ocupaționale și habituale ale elevilor din studiu au un efect nefast pentru toate claustrele. Impactul factorilor de habitat a produs influențe negative în starea de sănătate a elevilor cu astm bronșic și majorarea frecvenței acceselor de astm. Sunt prezentate suficiente dovezi ce confirmă rolul factorilor ambianți de microclimă și componența gazoasă a aerului în dezvoltarea maladiilor respiratorii cronice la copii.

Bibliografie

1. Denning D. W., et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of the evidence. *Eur. Respir. J.* 2006, nr 27, p. 615-626.
2. Gerald LB. et al. Changes in environmental tobacco smoke exposure and asthma morbidity among urban school children. *Chest.* 2009, vol. 135, nr 4, p. 911-916.
3. Heinrich J., Wichmann H.E. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2004, vol. 4, nr 5, p. 341-348.
4. Kreindler JL, et al. Inhibition of chloride secretion in human bronchial epithelial cells by cigarette smoke extract. *Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.* 2005, vol. 288, nr 5, p. 894-902.
5. O'Driscoll DR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulmonology Medical*, 2005, vol. 5, nr 4, [online], <http://www.gateway.ovid.com>
6. Targonski PV, Persky VW, Rame Krishnan V: Effect of environmental molds on risk of death from asthma during the pollen season. *Allergy clinic Immunology* 1995, vol. 95, p. 955-961.
7. Zureik M, et al. European Community Respiratory Health Survey. Sensitisation to airborne moulds and severity of asthma. *BMJ*, 2002, vol. 325, p. 411-414
8. Арамэ М., Экологическая детерминированность аллергических заболеваний у детей, *Buletin de perinatologie*, 2007, Chișinău, nr 3, с.46-49.
9. Желтикова ТМ, Экология жилых помещений и аллергия, *Ж. Аллергология*, 2004, nr 3, 27-35с.
10. Коньшина ФГ., и др. Факторы, влияние на заболеваемость дошкольников города Орска. *Пульмонология*, 2002, nr 2, 52-55.

L. Danilov¹, ²S. Ghinda², M. Maniuc, P. Ababii¹, V. Smetanca¹
**THE *IN VITRO* EFFECT OF THE EXTRACT OF WALNUT PREPARATION
ON THE PRE-IMMUNE RESISTANCE INDICES IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS**

¹*Department of Otolaryngology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy,*

²*Laboratory of Immunology and Allergology of the Institute of Phthisiopneumology
Chiril Draganiuc, Chisinau, Moldova.*

The pre-immune resistance is the most ancient type of defense that appeared before the acquired immunity. Numerous observations showed that immunity (immunological reactivity) begins its fight with infection no earlier than 7-8 days from the moment of the microbe penetration into the body. During this time, microbes do not multiply freely in the body. They are resisted by biological mechanisms of pre-immune protection against infections (integumentary tissues, vascular reactions, bactericidal and bacteria bindinghumoral components of secretions and serum, phagocytes). Consequently, the cell-carriers of the pre-immune defense against infections and their soluble products recognize the fact of penetration of the pathogen into the body first, long before the immune cells.

The studies performed by many authors (1;2) confirm that there is a unified system of protective factors in the body, including phagocytosis, which plays an important role at the initial stages of body protection from infections. They indicate the presence of a regulatory link between the protective factors of neutrophilic granulocytes and cellular immunity. This is the manifestation of the ontogenesis of immune inflammation with its initial nonspecific phase playing a preparatory and auxiliary role, and the final phase of a specific immune response.

The preparations isolated from various herbs and seeds have great importance for the regulation of altered parameters of pre-immune resistance, especially medicinal herbs, seaweed, fungi of biologically active substances, which have an immunomodulating effect and allow developing pharmacological immunomodulating agents. The creation of such drugs is provided by the fractionation of the isolated substances and the evaluation of the immunomodulating activity of the isolated fractions. Among them the most important and promising for the further development of the problem of immunomodulation are substances with a characterized chemical structure obtained as a result of subsequent resynthesis (3).

Polyphenols (isolated from plants) are one of the types of antioxidants that protect cells of the human body from harmful reactions. In turn, polyphenols are divided into subspecies: (bio) flavonoids (the most numerous group) and phenolic acids. Scientists know

several thousands of flavonoids, on which the smell and color of fruits, vegetables, berries and flowers predominantly depend.

The study of the effect of some plant polyphenols on *E. coli* bacteria showed that quercetin and tannin possessed the greatest antioxidant activity. A correlation was found between the ability of polyphenols to protect bacteria from oxidative stress and the indices characterizing their antioxidant activity *in vitro* (4).

Polyphenols are not only antioxidants, but also prebiotics, i.e. they suppress the growth of the pathogenic microflora of the digestive tract, thereby promoting the vital activity of beneficial bacteria.

The ongoing differentiation and specialization of immunology branches raise the today's urgent problems - the need to develop a new direction that emerged at the junction of immunology, phytoimmunology and biotechnology - **immunobiotechnology**.

The preparation EN (extract of walnut) is of interest, being prepared from walnut, which contains polyphenols up to 20-22%, free amino acids up to 0.92-1.02% (of which essential ones are up to 0.17-0.20%, immunologically active ones being up to 0.20-0.22%), iodine - up to 0.2 mg/l and iron - up to 0.4 mg/l. In addition, the drug has antimicrobial (bactericidal and bacteriostatic) action.

In this regard, we set the goal to investigate the *in vitro* effect of the EN preparation on neutrophil activity at NBT test.

Material and methods. The study included 39 patients with chronic tonsillitis (age 20±1,5) and 116 healthy people (age 22±2,7). The object of study is patients' neutrophils. A standard NBT test was performed (5), a suspension of leukocytes was poured into the control holes, while a leukocyte suspension and EN preparation diluted 1/128 was poured in the test holes.

Discussion of the results. The analysis of the effect of the drug EN on NBT-test showed that the EN preparation showed a stimulating effect on NBT-test in 23 (60%) of 39 patients, in 10 (25%) of 39 patients the EN preparation had no modulating action and in 6 (15%) patients of 39 the EN preparation showed a suppressive effect on NBT-test. Thus, EN had a stimulating effect on the overwhelming number of patients examined (Table 1).

Table 1.

Analysis of NBT-test indices in subgroups of patients

| Index | EN (39 patients) | | |
|--------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | 1 (stimulating) 23 (60%) patients | 2 (without modulation) 10 (25%) patients | 3 (suppressive) 6 (15%) patients |
| NBT-test (healthy) | 0,12±0,003 | | |
| NBT-test (control) | 0,09±0,001■ | 0,12±0,002○ | 0,14±0,004□ |
| NBT-test (EN) | 0,12±0,002 | 0,12±0,002○ | 0,11±0,003□ |

■ - reliability between 1-2 subgroups, □ - reliability between 1-3 subgroups, ○ - reliability between 2-3 subgroups

The NBT-test in the group of healthy children was 0.12 ± 0.003 , which is significantly higher than in the 1 subgroup of patients with the stimulating effect ($p < 0.001$) and significantly less than in the 3 subgroup of patients with a suppressive effect ($p < 0.001$). The NBT-test in the 2 subgroup of patients where no modulating effect was found was the same as in the healthy group. The NBT-test in the 1 subgroup, where the stimulating effect was noted, was initially significantly lower than in the 2 and 3 subgroups ($p < 0.001$ in both cases), and under the influence of the EN preparation it increased to the level of healthy ones.

The NBT-test in group 3, where the suppressive effect was noted, was initially significantly higher than in the 1 and 2 subgroups ($p < 0.001$ in both cases), and under the influence of the EN preparation it decreased to the level not significantly different from the healthy ones. Thus, the EN preparation does not have a modulating effect on the NBT-test parameters close to those of healthy ones. EN has a stimulating effect on the NBT-test which is lower than in healthy people, and

EN has a suppressive effect on the NBT-test which is higher than in healthy ones.

Next, we analyzed the immunity state in the above three subgroups of patients.

The analysis of the leukoformula values among the analyzed three subgroups of patients (Table 2) revealed a shift to the left of the leukoformula among the patients of subgroup 1, where the stimulating effect of EN was revealed. They had a significantly higher content of leukocytes ($p < 0.05$ in comparison with subgroup 3), a significantly higher content of segmented neutrophils ($p < 0.05$ in comparison with subgroup 2 and $p < 0.01$ compared with subgroup 3), significantly higher levels of stab neutrophils ($p < 0.05$ compared with subgroup 3), and significantly the lowest lymphocyte counts ($p < 0.05$ compared to subgroup 2 and $p < 0.01$ compared to subgroup 3). All this suggests a greater degree of suppression of nonspecific resistance in patients of subgroup 1, where the EN preparation had a stimulating effect in comparison with patients of the 3 subgroup, where the drug had a suppressive effect on the NBT-test.

Table 2.

Analysis of leukoformula indices in subgroups of patients

| Index | EN (39 patients) | | |
|--------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | 1 (stimulating) 23 (60%) patients | 2 (without modulation) 10 (25%) patients | 3 (suppressive) 6 (15%) patients |
| Leukocytes | 9,6±0,27 | 8,8±0,34 | 7,7±0,91□ |
| Segmented N. | 61,8±0,48■ | 59,5±0,76 | 58,5±0,97□ |
| Stab N. | 2,7±0,30 | 1,9±0,43 | 0,7±0,73□ |
| Eosinophils | 2,0±0,32 | 2,1±0,33 | 2,0±0,80 |
| Basophils | 0,4±0,11 | 0,4±0,17 | 0,7±0,23 |
| Lymphocytes | 27,3±0,62■ | 30,1±0,99 | 32,7±1,38□ |
| Monocytes | 5,9±0,25 | 6,0±0,54 | 5,5±0,79 |

■ - reliability between 1-2 subgroups, □ - reliability between 1-3 subgroups, ○ - reliability between 2-3 subgroups

Table 3.

Analysis of functional activity indices of T lymphocytes and cell sensitization in subgroups of patients

| Index | EN (39 patients) | | |
|---------------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | 1 (stimulating) 23 (60%) patients | 2 (without modulation) 10 (25%) patients | 3 (suppressive) 6 (15%) patients |
| TTBL PHA | 62,3±0,47■ | 66,6±0,70 | 70,2±1,85□ |
| TTBL streptococcus | 4,9±0,32■ | 3,5±0,40○ | 1,9±0,41□ |
| TTBL staphylococcus | 3,2±0,22■ | 2,6±0,14 | 2,1±0,40□ |
| TTBL pneumococcus | 1,6±0,13 | 1,2±0,12 | 1,5±0,14 |

■ - reliability between 1-2 subgroups, □ - reliability between 1-3 subgroups, ○ - reliability between 2-3 subgroups

The analysis of the indices (Table 3) of the functional activity of T lymphocytes and cell sensitization in the subgroups of the patients analyzed showed that the

most suppressed functional activity of T lymphocytes was in 1 subgroup of patients, where the stimulating effect of the EN preparation was detected ($p < 0.001$ in

comparison with 2 and 3 subgroup). Cellular sensitization to streptococcus antigens was most pronounced in 1 subgroup of patients, where the stimulating effect of the drug EN was detected ($p < 0.001$ in comparison with the 3 subgroup and $p < 0.05$ in comparison with the 2 subgroup). Cellular sensitization to staphylococcus antigens was also most pronounced in 1 subgroup of patients, where the stimulating effect of the EN preparation was found ($p < 0.05$ in comparison with 2 and 3 subgroups). These data are typical for patients with chronic tonsillitis and confirm that in patients of the 1st subgroup, the indices of functional T lympho-

cyte activity and cell sensitization are most varied in comparison with patients of subgroups 2 and 3.

Analysis of the lymphocyte subpopulations (Table 4) revealed significantly the lowest CD3 lymphocyte count in the 1 subgroup of patients where the EN drug had a stimulating effect ($p < 0.001$ vs 2 subgroup) and significantly the lowest CD16 lymphocyte count ($p < 0.001$ in comparison with the 3 subgroup and $p < 0.01$ between 2 and 3 subgroups). The remaining subpopulations of lymphocytes did not show any significant changes between the subgroups analyzed. This indicates a greater damage to cellular immunity in 1 subgroup of patients (they had the lowest content of T lymphocytes and natural killers).

Table 4.

Analysis of lymphocyte subpopulations indices in subgroups of patients

| Index | EN(39 patients) | | |
|---------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | 1 (stimulating) 23 (60%) patients | 2 (without modulation) 10 (25%) patients | 3 (suppressive) 6 (15%) patients |
| CD3 | 63,0±0,63■ | 66,6±0,57 | 70,2±3,55 |
| CD4 | 42,3±0,69 | 41,5±0,57 | 46,2±2,81 |
| CD8 | 21,2±0,94 | 19,6±0,42 | 23,8±2,58 |
| CD4/CD8 | 2,1±0,08 | 2,1±0,06 | 2,0±0,16 |
| CD20 | 12,0±0,65 | 10,1±1,00 | 11,0±1,52 |
| CD16 | 12,7±0,40 | 13,3±0,69○ | 16,5±0,84□ |

■ - reliability between 1-2 subgroups, □ - reliability between 1-3 subgroups, ○ - reliability between 2-3 subgroups

Analysis of the parameters of circulating immune complexes (Table 5) in the subgroups of patients revealed their highest content also in 1 subgroup of patients, and if for PEG 2.5% and PEG4.2% this was only a trend, the content of CIC PEG - 8,0% was sig-

nificantly the highest ($p < 0,001$ in comparison with the 3 subgroup and $p < 0,05$ in comparison with the 2 subgroup and $p < 0,05$ between the 2 and 3 subgroup of patients). This indicates the highest tonsillogenic toxicity in patients of subgroup 1.

Table 5.

Analysis of circulating immune complexes in subgroups of patients

| Index | EN (39 patients) | | |
|----------------|--------------------------------------|---|-------------------------------------|
| | 1 (stimulating) 23 (60%) patients | 2 (without modulation) 10 (25%) patients | 3 (suppressive) 6 (15%) patients |
| CIC PEG - 2,5% | 17,1±2,08 | 13,8±2,07 | 14,2±3,95 |
| CIC PEG - 4,2% | 36,1±3,54 | 31,9±4,66 | 31,5±6,37 |
| CIC PEG - 8,0% | 419±26,5■ | 305±28,9○ | 163±43,9□ |

■ - reliability between 1-2 subgroups, □ - reliability between 1-3 subgroups, ○ - reliability between 2-3 subgroups

Thus, the 1 subgroup of patients, where the stimulating effect of the drug EN on the NBT-test was revealed, was characterized by the highest rates of leukoformula impair, the T cell lymphocyte functional activity and cell sensitization, lymphocyte subpopulations, circulating immune complexes, that is, it was the most burdened.

Conclusion:

- the EN preparation showed a multidirectional effect;
- the EN preparation acted in a stimulating manner on low indices, on high indices - in a suppressive manner, on indices close to normal - did not have any modulating effect;
- the EN preparation can be used to modulate the preimmune resistance indices in patients with chronic tonsillitis.

References:

1. Сахарова И.Я., Ариэль Б.М., Павлова М.В., Кнорлинг Б.Е., Гусева И.Н. Специфический иммунный ответ и защитные факторы нейтрофильных гранулоцитов при легочном и внелегочном туберкулезе. Туберкулез и болезни легких. 2010. № 6. С. 20-24.
2. Alatas N., Baba F. Proliferating active cells, lymphocyte subsets, and dendritic cells in recurrent tonsillitis: their effect on hypertrophy. In: Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2008, vol. 134, nr.5, p. 477-483.
3. Манько В.М., Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляция: история тенденции развития, современное состояние и перспективы. // Иммунология. - 2002. - т. 23. - № 3. - с. 132-138.
4. Самойлова З. Ю. Изучение антиоксидантного действия растительных экстрактов на бактерии Escherichiacoli. Автореф. дисс. к.м.н., Пермь, 2009, 24 с.
5. Park B.H. et al. Infection and Nitroblue-tetrazolium Reduction by Neutrophils // The Lancet, vol 11, 1968, N 7567, p. 532-534.

Cristina Tomacinschi, Rodica Selevestru, Svetlana Şciuca
MANIFESTĂRI BRONHOPULMONARE ÎN AGAMAGLOBULINEMIE
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu",
Departamentul Pediatrie, Clinica Pneumologie

SUMMARY

BRONCHOPULMONARY MANIFESTATIONS IN AGAMMAGLOBULINEMIA

Keywords: agammaglobulinemia, infections, immunodeficiencies

Actuality: Bruton disease is a primary immunodeficiency characterized by the absence of mature B cells with a severe antibody deficiency. Clinical manifestations have their onset as soon as the protective effect of maternal immunoglobulins decreases, approximately at the age of six months. The first sign are frequent respiratory infections, which may have a severe progression, and in the absence of early diagnosis and substitution treatment may present a life-threatening risk.

Material and methods. This article presents the clinical and exploratory results of 4 children diagnosed with agammaglobulinemia, focusing on determination of immunoglobulins and lymphocytic population and the polymorphism of bronchopulmonary manifestations.

Results. For all children, the diagnosis of Bruton agammaglobulinaemia was suspected by the persistence of respiratory infections and severe purulent infections. The 4 patients primarily address with frequent respiratory infections and failure to thrive. In 2 of the children were present purulent infections with different localizations (meningitis, empyema, sinusitis, osteomyelitis) with progressive severe progression. Gradually all patients involved chronic bronchopulmonary phenomena with bronchial deformities, pulmonary fibrosis, bronchiectasis. The immunological investigation in all patients indicated a reduction of serum immunoglobulin values: IgA - 1.78 ± 0.9 mg/dl; IgM - 1.8 ± 0.67 mg/dl; IgG - 6.75 ± 0.54 mg/dl. Determination of lymphocyte populations in these patients resulted in normal T - $49 \pm 13.8\%$ lymphocyte variation and a significant reduction in B cells of $8.8 \pm 3.03\%$ with a minimum of 2% and a maximum of 12%. One of the children underwent genetic testing, with a hemizygotic change of IVS1+5G>A in the BTK 1 intron 1.

Conclusion. The study demonstrates the variety of bronchopulmonary manifestations in patients with agammaglobulinemia. Summarizing them may be helpful in setting the diagnosis as early as possible and initiating treatment to avoid further complications.

РЕЗЮМЕ

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПРИ АГАММАГЛОБУЛИНЕМИИ

Ключевые слова: агаммаглобулинемия, инфекции, иммунодефициты

Актуальность. Агаммаглобулинемия Брутона является первичным иммунодефицитом, характеризующимся отсутствием зрелых В-клеток с тяжелым дефицитом антител. Клинические проявления имеют свое начало, как только защитный эффект материнских иммуноглобулинов уменьшается примерно в возрасте шести месяцев. Первым признаком являются частые респираторные инфекции, которые могут иметь тяжелую прогрессию, а при отсутствии ранней диагностики и заместительной терапии может представлять опасность для жизни.

Материалы и методы. В этой статье представлены клинические и исследовательские результаты 4 детей с диагнозом агаммаглобулинемия с упором на определение иммуноглобулинов и лимфоцитарной популяции и полиморфизмом бронхолегочных проявлений.

Результаты. У всех четырех пациентов наблюдаются частые респираторные инфекции, такие как ринит, бронхит, пневмония. Двое детей были связаны с гнойными инфекциями с различными локализациями (менингит, эмпиема, синусит, остеомиелит, панариций, мастоидит, фурункулез) с тяжелой прогрессией. Постепенно у всех пациентов наблюдались хронические бронхолегочные явления с бронхиальными деформациями, легочным фиброзом, бронхоэктазом. Иммунная морфология у всех пациентов показала снижение уровня иммуноглобулинов в сыворотке крови: IgA - $1,78 \pm 0,9$ мг/дл; IgM - $1,8 \pm 0,67$ мг/дл; IgG - $6,75 \pm 0,54$ мг/дл. Определение популяций лимфоцитов у этих пациентов приводило к нормальному изменению T - $49 \pm 13,8\%$ лимфоцитов и значительному снижению В-клеток $8,8 \pm 3,03\%$ с минимальным 2% и максимум 12%. Один из детей подвергся генетическому тестированию, с гемизиготическим изменением IVS1+5G>A в BTK 1 интроне 1

Выводы. Исследование демонстрирует разнообразие бронхолегочных проявлений у пациентов с агаммаглобулинемией. Суммируя их, возрастает вероятность установления диагноза, что обоснует раннее начало лечения с целью избежания дальнейших осложнений.

Introducere. Agamaglobulinemia Bruton, sau agamaglobulinemia X-linkată reprezintă o imunodeficiență primară caracterizată prin absența limfocitelor B mature și, respectiv, o deficiență severă a anticorpilor și infecții recurente. Manifestările clinice își au debutul imediat ce scade efectul protector al imunoglobulinelor materne, aproximativ la vârsta de șase luni [9]. Prevalența agamaglobulinemiei Bruton este de 1/350.000 până la 1/700.000, incidența anuală fiind necunoscută. Aceasta a fost raportată în diferite grupuri etnice din întreaga lume, afectând doar genul masculin, femeile fiind purtătoare asimptomatice [10].

Deși agamaglobulinemia X-linkată a fost descrisă din 1952, doar în anul 1993 se fac descoperiri în domeniul geneticii maladiei, fiind identificată gena Bruton tirozin kinaza (Btk), mutația responsabilă de dezvoltarea manifestărilor clinice [5]. Btk este esențială pentru procesele de maturare a limfocitelor pre-B, astfel defectul genei are drept consecință absența celulelor plasmatiche producătoare de anticorpi, iar organele reticuloendoteliale și limfoide în care aceste celule proliferază, diferențiază și sunt stocate, sunt insuficient dezvoltate. Gena Btk este la fel exprimată în numeroase alte celule (monocite, macrofage, granulocite, celule dendritice și osteoclaste), acest fapt explicând varietatea polimorfismului manifestărilor clinice ale bolii Bruton [3].

Tabloul clinic al agamaglobulinemiei X-linkată este prezentat de infecții recurente, care încep din copilăria fragedă și persistă pe tot parcursul maturității. Agenții patogeni frecvent implicați în procesele infecțioase sunt bacteriile piogene încapsulate, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, dar și germeii gram-negativi, în special, speciile *Pseudomonas* [8]. Astfel, odată cu epuizarea imunoglobulinelor materne, băieții afectați de agamaglobulinemie se prezintă cu otită medie neobișnuit de gravă sau cu caracteristici recurente, infecții sinopulmonare și pneumonii. Cel mai frecvent agentul patogen implicat în infecțiile tractului respirator este *St.pneumoniae*, urmat de formele capsulare ale *H.influenzae* tip b, stafilococi, *Neisseria meningitidis* și *Moraxella catarrhalis* [7]. Frecvent în cazul acestor pacienți se dezvoltă infecții bacteriene sistemice (septicemii, meningită, osteomielită, artrită septică) cu pericol pentru viață. Astfel, suspiciunea clinică trebuie urmată de o evaluare detaliată a istoricului familial, de examenul obiectiv (retard staturo-ponderal, absența amigdalelor), teste de laborator și genetice. Detectarea și diagnosticarea timpurie împreună cu perfuzia profilactică a imunoglobulinei intravenoase în doze mari sunt esențiale pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea prin infecții sistemice și pulmonare [1].

Scopul studiului: evaluarea manifestărilor bronhopulmonare la copii cu agamaglobulinemie.

Material și metode. În studiu au fost incluși 4 copii cu agamaglobulinemie, diagnosticați în cadrul Clinicii de pneumologie a Institutului Mamei și Copilului, în ultimii 25 de ani. Diagnosticul pentru această imunodeficiență primară a fost confirmat în baza tabloului clinic, examinării imunologice și testării genetice pentru un copil. Concentrația imunoglobulinelor a fost determinată prin metoda imunoenzimatică (ELISA). Imunofenotiparea limfocitelor s-a efectuat prin utilizarea de anticorpi monoclonali. Microscopia luminiscentă indirectă imunochimică (ELISA), bazată pe reacția imunologică dintre antigen și anticorpii complementari a permis determinarea populațiilor de limfocite T și B (Laboratorul Microbiologie și Imunologie clinică, IMSP IMC). Testarea genetică pentru mutația Btk a fost efectuată PCR în cadrul Universității Debrecen, Ungaria.

Rezultate și discuții. În cazul tuturor copiilor investigați, diagnosticul de agamaglobulinemie Bruton a fost suspectat prin persistența infecțiilor respiratorii și a infecțiilor purulente severe, el fiind confirmat la diferite vârste (de la 3 ani până la 19 ani). Acești pacienți se adresează primar cu infecții respiratorii frecvente sub formă de rinite, bronșite, pneumonii (fig. 1), otite, retard staturo-ponderal. Din cauza defectului verigii umorale a sistemului imunitar, organismul uman este dezarmat în lupta contra infecțiilor, în special cu bacteriile încapsulate. De aceea pacienții cu agamaglobulinemie în urma contactului aerogen dezvoltă infecții respiratorii cu diferită localizare și variate tipuri de evoluție, acestea reprezentând și un criteriu de diagnostic [9].

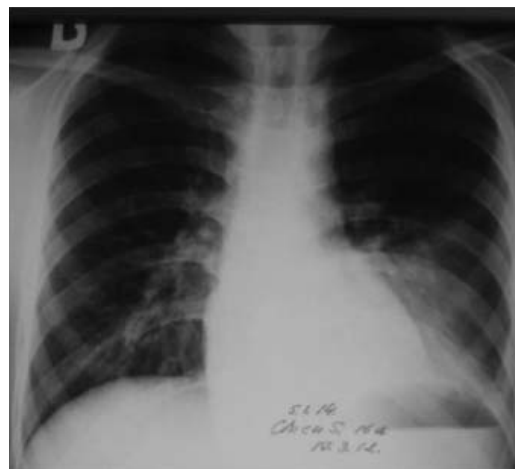


Fig. 1. Radiografia cutiei toracice la un copil cu agamaglobulinemie: infiltrație pulmonară pe stânga cu component atelectatic

Din datele literaturii rezultă că în cazul pacienților cu boală Bruton infecțiile cel mai frecvent au o evoluție severă, 60% dintre pacienți fiind diagnosticați cu o imunodeficiență primară în perioada unei infecții

severe, cu pericol pentru viață, cum ar fi meningita, empiemul, artrita septică, și pot supraviețui doar după inițierea tratamentului de substituție cu imunoglobulină umană [4]. Acest fapt a fost demonstrat și în cazul pacienților din studiu, 3 dintre aceștia prezentând pe



Fig. 2. Radiografia sinusurilor paranazale la un pacient cu agamaglobulinemie: sinuzită maxilară, bilaterală.



Fig. 3. Radiografia cutiei toracice la un pacient cu agamaglobulinemie: infiltrație pulmonară neomogenă pe dreapta, revărsat pleural.

parcursul vieții infecții purulente (fig. 2, 3) cu diferite localizări (meningită, empiem, sinuzită, osteomielită, panariciu, mastoidită, furunculoză) și evoluție progresiv severă.

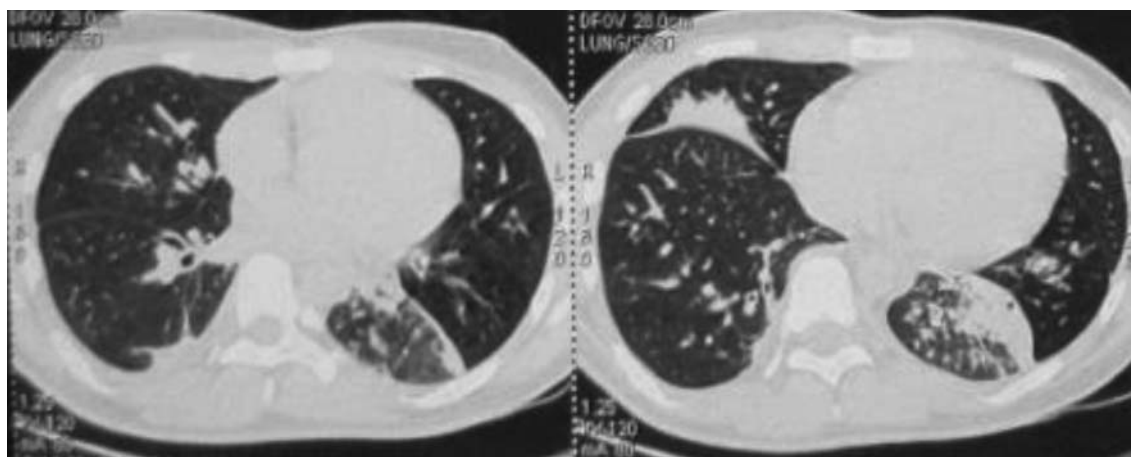


Fig. 4. TC pulmonară spiralată multisețională la un pacient cu agamaglobulinemie: reducerea transparenței țesutului pulmonar de tip „sticlă mată” în S6 pe dreapta, fibroză cu aderențe în țesutul pulmonar și depuneri pleurale; sectoare de condensare a țesutului pulmonar în S5 pe dreapta și lobul inferior al plămânului stâng, deformații bronșice.

Infecțiile pulmonare frecvente, complicațiile pleuro-pulmonare, resorbțiile ineficiente la copiii cu boala Bruton determină instalarea treptată a fenomenelor bronhopulmonare cronice, cu apariția deformațiilor bronșice, fibrozei pulmonare și bronșiectaziilor (fig. 4). Relatările cercetătorilor din alte țări cu referință la pacienții cu agamaglobulinemie indică o creștere a bronșiectaziilor de la 33 la 39% [6].

Infecțiile severe ale pacienților au fost confirmate de investigațiile imunologice, în cazul tuturor

pacienților depistându-se afectarea statutului imunomoral, cu o reducere marcantă a valorilor imunoglobulinelor serice: IgA – $1,78 \pm 0,9$ mg/dl (n 70-400 mg/dl), IgM – $1,8 \pm 0,67$ mg/dL (n 40-230 mg/dl), IgG – $6,75 \pm 0,54$ mg/dL (n 700-1600 mg/dl) și IgE – 1 UI/ml (n >100 mg/dl) (fig. 5). Determinarea la acești pacienți a populațiilor limfocitare indică variații normale ale limfocitelor T – $49 \pm 13,8\%$ și o reducere considerabilă a celulelor B – $8,8 \pm 3,03\%$ cu minime de 2% și maxime de 12%.

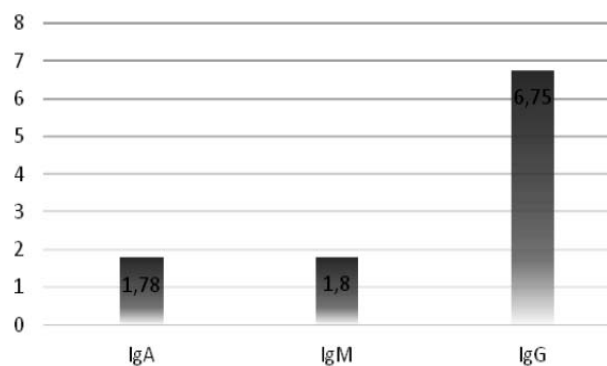


Fig. 5. Nivelul imunoglobulinelor serice (mg/dl) la pacienții cu agammaglobulinemie.

Rezultatele investigațiilor imunologice sunt tatonate de studiile internaționale, care explică fiziopatologia bolii Bruton. S-a demonstrat rolul genei defecte Btk în maturarea limfocitelor pre-B, lipsind sistemul imun de celule B mature, plasmocite și imunoglobuline serice A, M, G, fapt ce se reflectă prin spectrul variat de infecții al gazdei [9].

Tabloul clinic și investigațiile imunologice sunt utile în diagnosticul agammaglobulinemiei, dar pentru stabilirea unui diagnostic cert este indicată testarea genetică cu determinarea tipului de mutație, care sunt de ordinul sutelor. Un copil din studiu a beneficiat de testare genetică în cadrul Universității Debrecen (Ungaria), fiind identificată o modificare nucleotidică hemizigotă IVS1+5G>A în intronul 1 al genei BTK, mama acestui copil fiind purtătoare a aceleiași mutații. Această mutație a fost descoperită *de novo* de către Eun-Kyeong Jo [2] în 2001 prin metoda de secvențiere a ADN-lui, fiind ulterior inclusă în harta genetică a bolii Bruton.

Rezultatele studiului de față sunt în concordanță cu datele literaturii de specialitate, prin care se constată că manifestările clinice determinante în agammaglobulinemie sunt infecțiile bronhopulmonare și ale sistemului ORL. Statutul imunocompromis al pacienților cu boala Bruton contribuie la asocierea infecțiilor purulente cu diferite localizări și la evoluția severă cu complicații piemice, toxiinfecțioase ale bolii, iar în cazul unui copil s-au asociat manifestări imunopa-

tologice sistemice, septicemie cu *Ps.aeruginosa* și o evoluție nefavorabilă la vârsta de 8 ani.

Concluzie: Studiul demonstrează varietatea manifestărilor bronhopulmonare la pacienții cu agammaglobulinemie. Sistematizarea acestora poate fi informativă pentru confirmarea precoce a diagnosticului de agammaglobulinemie și inițierea tratamentului de substituție pentru evitarea complicațiilor posibile.

Bibliografie:

1. Asfia Banu Pasha, Ya-Yuan Zhang, Hui-Ma ș.a. X-linked Agammaglobulinemia – Is it Really Rare?, Clin Pediatr OA 2018, 3:1 DOI: 10.4172/2572-0775.100013
2. Eun-Kyeong Jo, Hirokazu Kanegane, Shigeaki Nonoyama ș.a. Characterization of Mutations, Including a Novel Regulatory Defect in the First Intron, in Bruton's Tyrosine Kinase Gene from Seven Korean X-Linked Agammaglobulinemia Families, J. Immunol., 2001; 167:4038-4045
3. Jasper Rip, Van Der Ploeg EK, Hendriks RW, Corneth OBJ, The Role of Bruton's Tyrosine Kinase in Immune Cell Signaling and Systemic Autoimmunity, Critical Reviews in Immunology, DOI:10.1615/CritRevImmunol.2018025184 p.17-62
4. Kuo-Hsi Lee, Shyh-Dar Shyur et al. Clinical manifestations and BTK gene defect in 4 unrelated Taiwanese families with Bruton's disease, Asian Pac. J. Allergy Immunol., 2011;29:260-5
5. Rezaei N., Asghar A., Notarangelo Luigi D. Primary Immunodeficiency Diseases. 2008, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, p.278 ISBN 978-3-540-78537-8
6. Quinti I., Soresina A., Guerra A. ș.a. Effectiveness of immunoglobulin replacement therapy on clinical outcome in patients with primary antibody deficiencies: results from a multicenter prospective cohort study. J. Clin. Immunol. 2011, 31(3):315–22. doi:10.1007/s10875-011-9511-0
7. Schwartz R.A. Bruton Agammaglobulinemia Clinical Presentation, Medscape Updated: Apr 17, 2018
8. Șciuca S. Bronșiectaziile la copii. Chișinău, 2018, 350 p.
9. Taneja A., Chhabra A. Bruton Agammaglobulinemia. [Updated 2017 Oct 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan.
10. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=47

Cristina Tomacinschi¹, Rodica Selevestru¹, V. Petrovici², Svetlana Şciuca¹
**CARACTERISTICI ETIOLOGICE ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII LA COPII
CU IMUNODEFICENȚE PRIMARE**

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”,
Clinica Pneumologie Departamentul Pediatrie

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Serviciul Morfopatologie

SUMMARY

**ETIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RESPIRATORY INFECTIONS
IN CHILDREN WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCY**

Keywords: immunodeficiency, children, infection, etiology.

Actuality: Primary immunodeficiency is a heterogeneous group of genetic disorders of immune system. Main clinical manifestation are recurrent and chronic infections of the respiratory system in combination with autoimmunity, lymphoproliferative disorders and malignancies. Since respiratory disturbances are a significant cause of morbidity and the leading cause of death (30-65%) in children and adults with PID. The etiological spectrum involved in respiratory system infections is varied with a specificity depending on defect in immunity. The treatment requires precision, being targeted against the pathogen involved, in combination with the substitution treatment, which is an essential element in the management of the disease that determines the prognosis.

Material and methods. This article presents the clinical and exploratory results of 11 children diagnosed with primary immunodeficiency. To determine the microorganisms involved in the etiology were used: bacteriological examination of sputum and pharyngeal secretions, examination of pharyngeal smear; microscopic examination of pharyngeal secretion, as well as some serological tests.

Results. We evaluated 11 patients, 4 of them with humoral immunodeficiency, 1 patient with cellular immunodeficiency and 6 with combined immunodeficiency. All patients presented with respiratory infections. Different methods of diagnosis were used in patients to determine etiology, that was mixed in most cases, like bacteria, viruses and fungi. The leading place is held by the bacterial etiology of 58.9%, followed by fungal association 29.4% and viral 11.7%. As a result of the bacteriological examination, both G + and G- germs were determined. One of the patients with Wiskot Aldrich syndrome was diagnosed with *Pneumocistisjiroveci* infection after the microscopic examination of the pharyngeal secretions. In all patients in the study, was detected *Candida albicans* and CMV infections in 2 of the patients

Conclusion. Primary immunodeficiency in children evolves with severe respiratory infections, with mixed and resistant etiology and opportunistic germs, which causes major risk of death.

РЕЗЮМЕ

**ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНЫМ ИММУНОДЕФИЦИТОМ.**

Ключевые слова: иммунодефицит, дети, инфекция, этиология

Актуальность. Первичный иммунодефицит представляет собой гетерогенную группу генетических нарушений иммунной системы. Основным клиническим проявлением являются рецидивирующие и хронические инфекции дыхательной системы в сочетании с аутоиммунностью, лимфопролиферативными нарушениями и злокачественными новообразованиями. Поскольку респираторные нарушения являются важной причиной заболеваемости и главной причиной смерти (30-65%) у детей и взрослых с ПИД. Этиологический спектр, связанный с инфекциями дыхательной системы, варьируется со спецификой, зависящей от дефекта иммунитета. Лечение требует точности, направленной против возбудителя, в сочетании с заместительной терапией, которая является важным элементом в управлении заболеванием, которое определяет прогноз.

Материалы и методы. В этой статье представлены клинические и исследовательские результаты 11 детей с диагнозом первичный иммунодефицит. Для определения микроорганизмов, участвующих в этиологии, использовались: бактериологическое исследование мокроты и глоточных секретов, исследование глоточного мазка, микроскопическое исследование секрета глотки, а также некоторые серологические тесты.

Результаты. Мы оценили 11 пациентов, 4 из которых с гуморальным иммунодефицитом, 1 пациент с клеточным иммунодефицитом и 6 с комбинированным иммунодефицитом. У всех пациентов были респираторные

инфекции. Различные методы диагностики были использованы у пациентов для определения этиологии, которые в большинстве случаев были смешаны, бактерии, вирусы и грибы. Ведущее место занимает бактериальная этиология 58,9%, а грибковая ассоциация - 29,4%, а вирусная - 11,7%. В результате бактериологического исследования были определены как G +, так и G-микробы. Один из пациентов с синдромом Вискота Олдрича был диагностирован с инфекцией *Pneumocystis jiroveci* после микроскопического исследования секрета глотки. У всех пациентов в исследовании были обнаружены *Candida albicans* и CMV-инфекции у 2 пациентов.

Вывод: первичный иммунодефицит у детей развивается с тяжелыми респираторными инфекциями, со смешанной и устойчивой этиологией и оппортунистическими микробами, что вызывает серьезный риск смерти.

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP) sunt un grup heterogen de tulburări genetice cauzate de una sau mai multe anomalii ale sistemului imun. Acestea variază de la forme ușoare până la severe, manifestarea clinică de bază fiind infecțiile recurente și cronice preponderent ale sistemului respirator în asociere cu procese autoimune, afecțiuni limfoproliferative și malignități [1]. La momentul actual se cunosc mai mult de 300 de IDP-uri [6], frecvența acestora variind de la aproximativ un caz la 310-2170 indivizi în cazul deficitului selectiv de IgA, până la 1/100.000 – 500.000 indivizi pentru sindromul de imunodeficiență combinată severă (SCID) [8]. Complicațiile pulmonare sunt frecvente în cazul pacienților cu imunodeficiențe și contribuie semnificativ la morbiditate și mortalitate, infecțiile recurente respiratorii fiind adesea primul semn de avertizare al unei imunodeficiențe și sunt în topul cauzelor majore de deces. Spectrul manifestărilor respiratorii este extrem de variat, incluzând infecțiile acute și cronice, afectarea autoimună, alergii și tulburări limfoproliferative [2]. Întrucât infecțiile respiratorii sunt o cauză semnificativă a morbidității și principala cauză a decesului (30-65%) la copii și adulți cu IDP, diagnosticarea în timp util și terapia adecvată pot îmbunătăți sau, cel puțin, încetini progresia acestor complicații și ameliora calitatea vieții [5].

Spectrul etiologic al infecțiilor sistemului respirator este variat, cu o specificitate în funcție de veriga sistemului imun afectată. Imunodeficiențele primare umorale, din cauza defectului cantitativ sau calitativ al imunoglobulinelor, predispun pacienții la infecții bacteriene mai frecvent cu microorganisme capsulate, cum ar fi *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, precum și cu alți agenți patogeni gram-pozitivi și gram-negativi, și anume *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* și *Pseudomonasaeruginosa*, precum și cu unele virusuri (adenovirus, enterovirus). Infecțiile oportuniste cu *Pneumocystis jiroveci* sau fungi invazivi (*Aspergillus fumigatus*, *Scedosporium prolificans*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptosporidium parvum*), precum și infecția postvaccinală cu BCG atenuat sunt tipice pentru deficitul sau disfuncția celulelor T. Tot în cazul defectului imun celular asociindu-se infecțiile provocate de virusuri, cum ar fi virusul respirator sincițial, adenovirusul, parainfluenza, paramixovirusul și CMV [4].

Complicațiile pulmonare trebuie recunoscute și diagnosticate, deoarece conștientizarea adecvată a acestor manifestări este esențială la pacienții cu IPD. Tratamentul necesită precizie, fiind ținut contra agentului patogen implicat, în asociere cu tratamentul substitutiv, acesta constituind un element esențial în managementul maladiei care determină prognosticul [7].

Scopul studiului: evaluarea factorilor etiologici ai infecțiilor sistemului respirator la copii cu imunodeficiențe primare.

Material și metode. În studiu au fost evaluați 11 pacienți cu imunodeficiențe primare. Copiii au fost diagnosticați în cadrul Clinicii Pneumologie a Institutului Mamei și Copilului pe perioada ultimilor 25 ani.

Copiii au fost supuși unui algoritm complex de diagnostic explorativ: evaluarea valorilor imunității umorale, celulare, examinarea histologică a biopsiilor și speciimenelor postnecropsice, CT pulmonar.

Concentrația imunoglobulinelor a fost determinată prin tehnici imunoenzimatică (ELISA), iar numărul limfocitelor s-a evaluat prin imunofenotipare cu tratamentul complexă a celulelor cu anticorpi monoclonali. Microscopia luminiscentă indirectă imunochimică (ELISA) a stat la baza determinării populațiilor și subpopulațiilor de limfocite T și B.

Etiologia proceselor infecțioase cu stabilirea microorganismelor implicate a fost constatată prin examenul bacteriologic al sputei și secrețiilor faringiene, examinarea frotiului faringian, examenul microscopic al secretului faringian, unele teste serologice (Laboratorul microbiologie, imunologie clinică, IMSP IMC), precum și prin examenul morfopatologic al pieselor biopsice la pacienții decedați (Serviciul Morfopatologie și Citopatologie IMSP IMC).

Rezultatele examenului clinic și paraclinic al pacienților evaluați au fost interpretate individual și ca medie statistică. Prelucrarea datelor s-a efectuat utilizând pentru sinteza statistică extensiile tehnice și grafice ale softului Microsoft Office 2013, în conformitate cu metodologia tradițională pentru cercetările medico-biologice.

Rezultate și discuții. În studiu au fost evaluate retrospectiv și prospectiv rezultatele examenului clinic și paraclinic a 11 pacienți, dintre aceștia 4 prezintau imunodeficiențe umorale, 1 pacient imunodeficient de tip celular și 6 cu imunodeficiențe combinate (fig. 1).

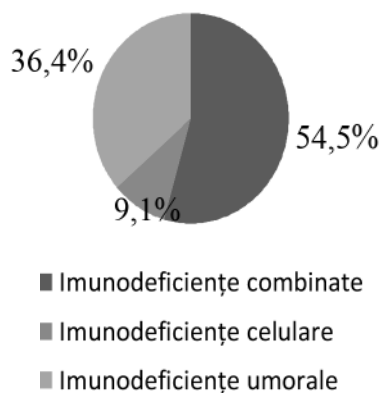


Fig. 1. Structura tipurilor de imunodeficiențe la pacienții evaluați în studiu.

Toți pacienții s-au prezentat cu simptomatologie respiratorie condiționată de un spectru larg de infecții respiratorii cu diversă localizare. Pentru asigurarea unui management adecvat infecțiilor respiratorii a fost necesară determinarea agenților patogeni

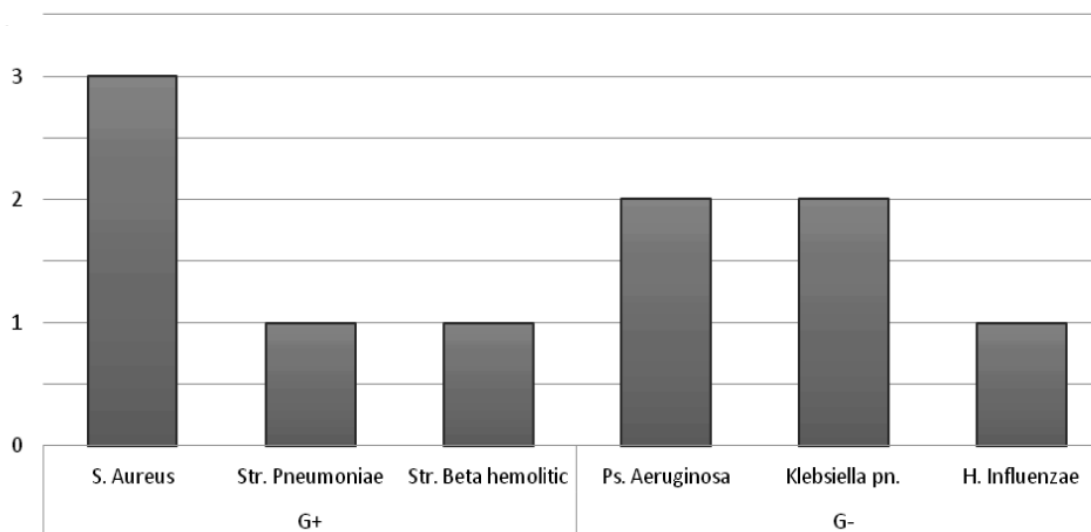


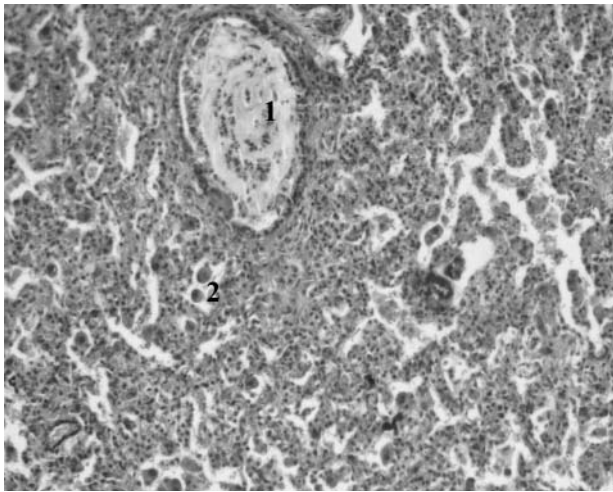
Fig. 2. Microorganismele gram-pozitive (G+) și gram-negative (G-) depistate în infecțiile respiratorii la pacienții cu imunodeficiență primară.

La unul dintre pacienți, cu sindrom Wiskot Aldrich, examenul microscopic al secrețiilor faringiene a identificat infecția cu fungus-ul oportunist *Pneumocystis jiroveci*, inițiindu-se terapia corespunzătoare (cotrimoxazol), cu o dinamică clinico-imagistică pozitivă a infiltrațiilor bronhopulmonare. Infecțiile cu oportuniști survin preponderent la persoanele imunocompromise, patogenetic, acest fapt fiind demonstrat prin defectul liniei T celulare, care se regăsește și în sindromul Wiskot Aldrich [6]. Cum era de așteptat, odată cu scăderea capacității de apărare a organismului are loc activarea diferitor fungi, care în mod uzual habitează mucoasele organismului. Acest fapt a fost

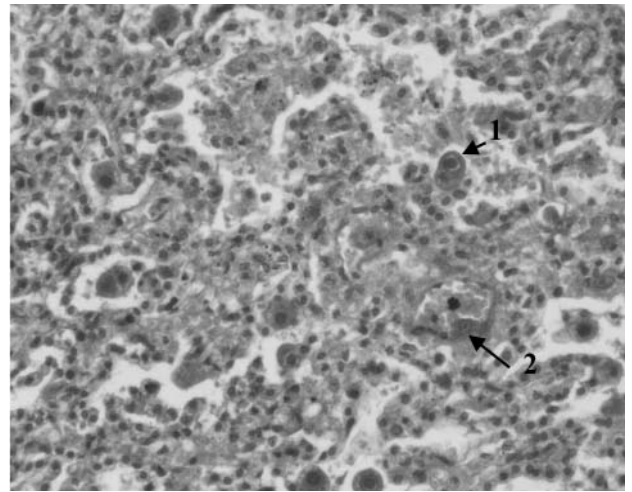
implicați, pentru aplicare cât mai precoce a terapiei antibacteriene țintite. După cum se știe din datele literaturii de specialitate, complicațiile infecțioase respiratorii sunt condiționate de un spectru tipic de agenți patogeni etiologici, în funcție de defectul imun, ceea ce ar simplifica algoritmul de diagnostic pentru un anumit tip de IDP [2]. Fiind utilizate diferite metode de diagnostic, am stabilit că la pacienții investigați infecția avea o etiologie diversă, mixtă în majoritatea cazurilor, cu bacterii, virusuri și fungi. Predomina etiologia bacteriană-58,9% cazuri, urmată de asocierea fungică-29,4% și virală-11,7% cazuri. Predominarea etiologiei bacteriene este, cel mai probabil, condiționată de frecvența mare a imunodeficiențelor umorale și combinate în spectrul de pacienți studiați, în literatură relatându-se despre frecvența dominantă a infecțiilor cu bacterii capsulate în defectul cantitativ sau calitativ al elementelor imunității umorale [4]. Rezultatele examinării bacteriologice ale sputei, secretului faringian și lichidului pleural au evidențiat prezența de germeni atât gram-negativi cât și gram-pozitivi (fig. 2).

demonstat și în cazul studiului nostru, la toți pacienții fiind depistată *Candida albicans* [3].

În cazul defectului imun celular se asociază frecvent infecțiile provocate de virusuri, inclusiv virusul respirator sincițial, adenovirusul, parainfluenza, paramixovirusul și CMV [4]. Drept urmare, leziunile parenchimului pulmonar în cadrul afecțiunilor infecțioase pe fundalul prezenței imunodeficienței pot fi divizate în 2 categorii: leziuni pur virale și asociate virus-bacteriene, sau virus-micotice. Cel mai frecvent în cazurile de imunodeficiență primară se atestă prezența leziunilor pulmonare determinate de virusul citomegal (CMV) și în asociații cu cele de origine



*Fig. 3. Pneumonie cu virusul citomegal.
1) Bronhiolă căptușită cu mucus și elemente epitelial granulocitare; 2) CMV dispersat la nivel alveolar cu morfologia „ochiului de bufniță”*



*Fig. 4. Pulmonul precedent la amplificare mai mare.
Metamorfoză celulară CMV cu morfologia „ochiului de bufniță”: 1) la nivel alveolar; 2) la nivelul endoteliului vascular*

micobacteriană. Conform observațiilor noastre, în 2 cazuri cu imunodeficiență primară (un copil cu sindromul DiGeorge și un copil cu sindromul Nezelof), a fost stabilit diagnosticul de infecție generalizată CMV. Statutul morbid cu evoluție gravă al copiilor s-a manifestat prin sindroame infecțioase foarte grave, septicemie cu evoluție severă, în cazul ambilor soldându-se cu deces. Infecția cu CMV a fost confirmată morfopatologic prin studierea specimenelor preluate din plămâni, CMV fiind caracterizat prin morfologia sa specifică asemănătoare cu „ochiul de bufniță”-un criteri morfologic cert pentru virusul respectiv la microscopia optică. În cazul copilului cu sindromul Di-

George leziunile pulmonare au marcat o pneumonie de monoetiologie cu CMV caracterizată prin metamorfoza citomegală de divers grad a celulelor macrofagice, epiteliale bronhoalveolare și endotelial vasculare, interstițială atestându-se prezența infiltratului limfoplasmocitar și limfo-histiocitar de diversă intensitate. Pentru infecția pulmonară cu CMV la nivelul bronhiilor era prezent fenomenul muculo-granulocitar obturativ cu atelectazii și distelectazii ale parenchimului pulmonar (fig.3-4). La nivel alveolar fiind observat, în paralel cu un proces cu predilecție descuamativ macrofagic, macrofage cu metamorfoză CMV la diverse stadii, și mai puțin alterativ granulocitar.

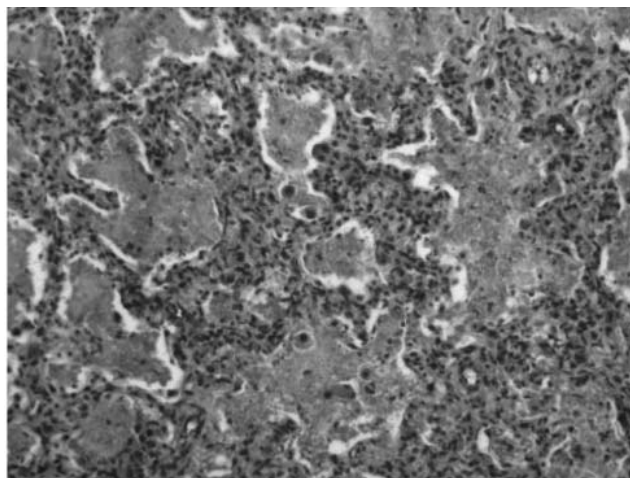


Fig.5.Pneumonie mixtă cu CMV și Pneumocistis jiroveci marcată prin polimorfism celular și exudat alveolar mixt

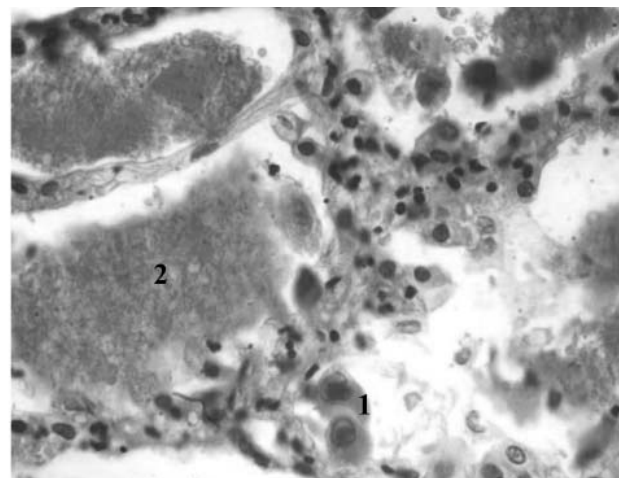


Fig.6.Aspecte morfologice ale agenților visus-micotice în infecția asociată: 1) CMV cu morfologia „ochiului de bufniță”; 2) alveole căptușite cu o masă parazitară microvacuolat-spumoasă, propriu-zis Pneumocistis jiroveci.

Comparativ cu primul caz, la pacientul cu sindrom imunodeficiar Nezelof s-a atestat infecția mixtă virus-micotică, leziunile pulmonare fiind caracterizate prin morfologie mixtă macrofagic-descuamativă cu metamorfoză celulară citomegalovirală ca și în primul caz și fenomene exudative caracterizate printr-un exudat proteic și o masă parazitară microveziculară, alveolar spumoasă ce reflectă aspectul morfologic al infecției cu *Pneumocystis jiroveci* (fig. 5-6) Pe arii vaste componenta alveolară fiind căptușită cu mase parazitare și exudat fibrino-necrotic cu reducerea semnificativă a capacității respiratorii.

Spectrul etiologic al infecțiilor pacienților incluși în studiu prezenta etiologie mixtă, cu germeni polirezistenți și, în pofida tratamentului antibacterian țintit și a terapiei antivirale, rata decesului a constituit 72,7%.

Concluzie: Imunodeficiențele primare la copiii evoluează cu infecții severe ale sistemului respirator, de etiologie mixtă cu germeni polirezistenți și oportuniști, care determină riscuri majore de deces. Leziunile pulmonare în infecțiile asociate imunodeficienței au un caracter lezional variat de la seroase-descuamative la fibrinoase-necrotice sau abcedant.

Bibliografie

1. Aghamohammadi A., Mohammadinejad P., Abolhassani H., ș.a. Primary immunodeficiency disorders in Iran: update and new insights from the third report of the national registry. *J Clin Immunol.* 2014;34:478-90.

2. Jesenak M., Banovcin P., Jesenakova B., Babuskova E. Pulmonary manifestations of primary immunodeficiency disorders in children. *Front Pediatr.* 2014. 2:77.

3. Marciano B.E., Holland S.M. Primary Immunodeficiency Diseases: Current and Emerging Therapeutics. *Frontiers in Immunology.* 2017; 8:937. doi:10.3389/fimmu.2017.00937.

4. Martinot M., Oswald L., Parisi E. ș.a. Immunoglobulin deficiency in patients with Streptococcus pneumoniae or Haemophilus influenzae invasive infections. *Int. J. Infect. Dis.* 2014;19:79-84.

5. Membrila-Mondragon J., Staines-Boone A.T., Sanchez-Sanchez L.M., Ruiz-Pedraza MD. Pulmonary complications in pediatric patients with primary immunodeficiency. *Gac Med Mex.* 2015;151:157-63.

6. Song Jun, Wang Guoshun, Hoenerhoff Mark J. et al. Bacterial and Pneumocystis Infections in the Lungs of Gene-Knockout Rabbits with Severe Combined Immunodeficiency, *Frontiers in Immunology* Vol.9, 2018, p.429

7. Yazdani R., Abolhassani H., Asgardoost M. ș.a. Infectious and Noninfectious Pulmonary Complications in Patients With Primary Immunodeficiency Disorders, *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; Vol. 27(4): 231-224

8. ESID Registry – Working definition for clinical diagnosis of PID 2017, p.28 <http://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>

© Rodica Selevestru, Ana Plahotniuc, Irina Neamțu, A. Cernacovschi, Ludmila Balanețchi, Olga Belii, Ana Ceban, A. Ianoș, Svetlana Șciuca

Rodica Selevestru¹, Ana Plahotniuc¹, Irina Neamțu¹, A. Cernacovschi¹, Ludmila Balanețchi^{1,3}, Olga Belii², Ana Ceban², A. Ianoș¹, Svetlana Șciuca¹

STATUSUL NUTRIȚIONAL ȘI FUNCȚIA RESPIRATORIE LA COPIII CU FIBROZĂ CHISTICĂ

¹ *Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,*

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului, Chisinau, Republica Moldova*

³ *Spitalul Clinic de Urgență pentru copii, UMF „Iuliu Hatieganu”, Cluj Napoca, România*

SUMMARY

THE NUTRITIONAL STATUS AND THE RESPIRATORY FUNCTION ON CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS

Key words: cystic fibrosis, children, nutritional status, pulmonary function

Introduction. *The cystic fibrosis (CF) is estimated to occur in as many as 1:2000-1:3000 birth in the Republic of Moldova. Major risks of fatal prognosis are explained by a multitude of complications (pulmonar, gastrointestinal, nutritional and others) in these children.*

Objective of the study. *To evaluate nutritional status and lung function in children with cystic fibrosis.*

Material and methods. An observational clinical study. Were evaluated 8 children with FC hospitalized in the Pneumology Department of the Mother and Child Health Care Center. Statistical calculations were made in the EpiInfo.

Results. The average age of children with CF is $9,07 \pm 1,0$ years. There were five girls (62,5%: 95 CI 24,5-91,5) and three boys (37,5%: 95 CI 8,5-75,5) who were participated in the study. One child (12,5%: 95 CI 0,3-52,7) was confirmed with the pulmonary form of FC, 7 children (87,5%: 95 CI 47,3-99,7) were with mixed form (pulmonary and intestinal). Children had mean FVC concentrations equal to $58,2 \pm 15,1\%$, with minimum variations of 34%, maximum 99%. The bronchiectasis were found in 87,5%: 95 CI 47,3-99,7 cases, three children presented the grade 1 exocrine pancreatic insufficiency (37,5%: 95 CI 8,5-45,5), 2 children - grade 2 (25%: 95 CI 3,2-65,1), 1 child - grade 3 (12,5%: 95 CI 0,3-52,7), and only 2 children (25%: 95 CI 3,2-65,1) were identified with no weight deficit. There is a direct correlation between weight loss and respiratory distress in these children $\chi^2 = 12,9$; ($P < 0,04$).

Conclusions: Alteration of nutritional status is directly proportional to lung function impairment in children with cystic fibrosis, $\chi^2 = 12,9$; ($P < 0,04$).

РЕЗЮМЕ

СТАТУС ПИТАНИЯ И ЛЁГОЧНАЯ ФУНКЦИЯ У ДЕТЕЙ С МУКОВИСЦИДОЗОМ

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, статус питания, лёгочная функция

Введение. У пациентов с муковисцидозом (МВ) мукоцилиарный клиренс недостаточен, что предрасполагает к хроническим бактериальным инфекциям и к необратимым лёгочным поражениям. Распространённость КФ в Республике Молдова варьирует в промежутке 1:2000-1:3000 новорожденных. Основными рисками неизбежно фатального прогноза являются множество осложнений (лёгочные, желудочно-кишечные, нутриционные и др.) у этих детей.

Целью исследования является оценка статуса питания и лёгочной функции у детей с муковисцидозом.

Материалы и методы. Данное наблюдательное исследование оценивает 8 детей с МВ, госпитализированных в отделение пульмонологии ПМСУ ЦМуР. Статистические решения были произведены в программе EpiInfo.

Результаты. Участники данного исследования имеют средний возраст $9,07 \pm 1,00$ лет. В исследовании принимали участия 5 девочек (62,5%: 95 CI 24,5-91,5) и 3 мальчика (37,5%: 95 CI 8,5-75,5). Один ребёнок (12,5%: 95 CI 0,3-52,7) является носителем лёгочной формы КФ, 7 детей (87,5%: 95 CI 47,3-99,7) – смешанной формы (лёгочной и кишечной). Средние концентрации ФЖЕЛ равны $58,2 \pm 15,1\%$, с минимальной вариацией в 34% и максимальной в 99%. Среди осложнений значатся бронхоэктазии 87,5%: 95 CI 47,3-99,7, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, следствием которой является истощение I степени у 3 детей (37,5%: 95 CI 8,5-45,5), II степени – 2 детей (25%: 95 CI 3,2-65,1), III степени – 1 ребёнок (12,5%: 95 CI 0,3-52,7), и только у 2 детей (25%: 95 CI 3,2-65,1) не был обнаружен дефицит веса. Была выявлена прямая корреляция между недостатком веса и нарушением дыхательной функции у этих детей $\chi^2 = 12,9$; ($p < 0,04$).

Выводы. Нарушение статуса питания прямо пропорционально нарушению лёгочной функции у детей с муковисцидозом, $\chi^2 = 12,9$; ($p < 0,04$).

Introducere: Fibroza chistică (FC) este o tulburare genetică autozomală recesivă care provoacă un defect al proteinei CFTR (*transmembrane conductance regulator*), ceea ce duce la transportul defectuos al ionilor în glandele exocrine (fig. 1). Transportul transmembranal anormal de sodiu și clor în pulmonii provoacă secreții bronșice vâscoase. Astfel, plămânul este predispus la clearance-ul mucociliar inadecvat, la infecții bacteriene cronice și la leziuni pulmonare ireversibile. La pacienții cu FC modificările din alte organe se prezintă cu insuficiență pancreatică exocrină, afectare hepatică, biliară și infertilitate masculină [8].

Actualmente, conform Registrului mondial al FC, sunt identificate mai mult de 1967 mutații genice ale FC [7]. Gena patologică CFTR e localizată pe

brațul lung al cromozomului 7, iar cea mai frecventă mutație este $\Delta F508$, stabilită la 67%-75% pacienți cu FC. Forma de homozigot răspunde de formele cele mai grave de boală, iar formele heterozigote prezintă o evoluție mai lejeră. Potrivit statisticilor din Registrul de Fibroză Chistică, pacienții cu FC au o medie de supraviețuire de 41,1 ani. Anual sunt diagnosticate până la 1000 de cazuri noi. 70% dintre copiii afectați de FC sunt diagnosticați după vârsta de 2 ani. Cei depistați prin *screening* neonatal au funcția pulmonară și dezvoltarea fizică mai puțin afectată [4]. Incidența variază între 1:3200 și 1:9200 nașteri în lume și între 1:2000-1:2500 nașteri în Republica Moldova [4, 11]. Prevalența estimativă a FC în Republica Moldova ar fi de 1:2000-1:3000 nou-născuți.

Importanța medico-socială a FC este determinată de durata medie de viață joasă, care în țările dezvoltate constituia în anul 1969 14 ani, în 1970 – 16 ani, în 1990 – 28 ani, iar în 2000 – 30-32 ani și reducerea calității vieții copilului cu FC. Riscurile majore pentru dizabilitate din perioada copilăriei și riscurile pentru un prognostic fatal sunt determinate de varietatea de complicații pulmonare, gastrointestinale, nutriționale, cardiovasculare [11].

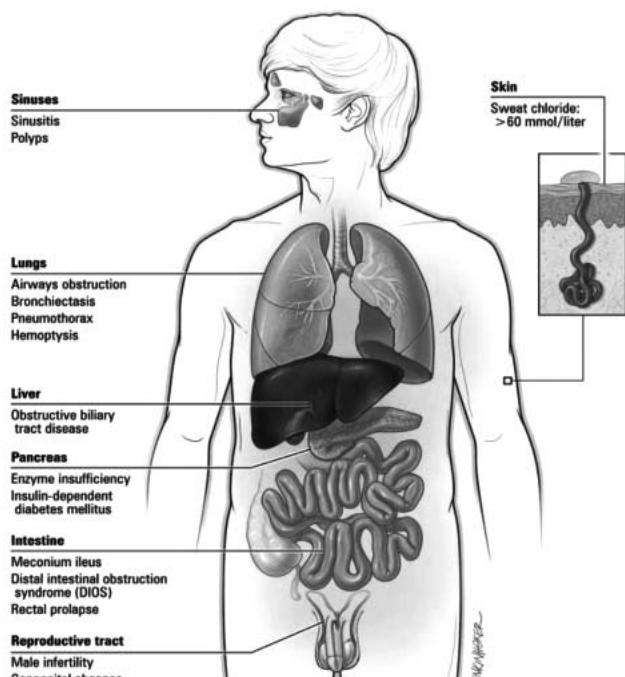


Fig.1. Manifestările clinice ale fibrozei chistice [9]

În Republica Moldova mutația cea mai frecventă este $\Delta F508$ (58,84%), mutația $2789+5G>A$ s-a identificat în 1,7% cazuri, $G542X$ – în 1,36%, $N1303$ – în 1,36%, $2184insA$ – 1,36%, iar 30% CFTR-mutații au rămas neidentificate [11,13]. Cea mai frecventă mutație a genei patologice ce determină FC este caracterizată prin deleția codonului care codifică fenilalanina din poziția 508 a lanțului aminoacidic. Ca rezultat are loc sinteza unei proteine-canal anormale de la nivelul membranei apicale a celulelor epiteliale CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) soldată cu impermeabilitatea transportului pentru ionii de clor din interiorul celulei spre exterior și scăderea resorbției de sodiu și secreția de mucus foarte vâcos. Persistența obstrucției permanente induce acumularea mucusului vâcos și lipicios în glande și ducturi, ca urmare a instalării inflamației cronice provocând leziuni tisulare grave [7]. FC se caracterizează prin disfuncție generalizată a glandelor exocrine cu alterarea transportului lichidian la nivelul epiteliiilor mucoasei căilor respiratorii, ducturilor pancreatice, intestinului și al căilor sistemului genitourinar, creșterea vâscozității secrețiilor cu obstrucția progresivă a ducturilor excretorii.

Afectarea pulmonară reprezintă factorul principal al morbidității și mortalității la bolnavii cu fibroză chistică. În pofida faptului că patologia pulmonară este pe prim plan de origine infecțioasă, inflamația cronică concomitentă răspunde de distrugerea structurală continuă a căilor respiratorii și la decăderea funcției pulmonare, într-un final instalându-se insuficiența respiratorie și decesul. În momentul micșorării FEV1 sub 30% comparativ cu valorile de referință, pacienții cu FC trebuie considerați candidați ai transplantului pulmonar [7]. Complicațiile respiratorii se manifestă prin tulburarea *clearance*-ului mucociliar, creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, reducerea protecției antiinfecțioase locale (colonizare cu germeni agresivi), instalarea hiperreactivității bronșice, procese cronice bronhopulmonare, formarea bronșiectaziilor, apariția fibrozei pulmonare progresive, insuficienței respiratorii cronice [11].

Spirometria este metoda noninvazivă, de rutină utilizată în evaluarea funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică. În urma multitudinii de studii efectuate s-a demonstrat o corelație strânsă între FC cu prezența sindromului obstructiv și scăderea indicilor spirometrici. S-a constatat că în detectarea și descrierea modificărilor funcției pulmonare în copilăria timpurie aprecierea FEV_{0.5} și *flow-related volumes* prezintă o sensibilitate mai crescută comparativ cu tradiționalul FEV₁ [10,14].

Manifestările gastrointestinale la pacientul cu FC se caracterizează prin insuficiență pancreatică, diminuarea eliminării enzimelor digestive (lipaza, colipaza, tripsina), maldigestia substanțelor nutritive, în special, lipide și proteine, deficitul absorbției acizilor grași esențiali, insuficiența absorbției vitaminelor liposolubile. Patogenic, sindroamele digestive se caracterizează prin insuficiență enzimatică pancreatică, intestinală, biliară, care determină formarea unui sindrom de malabsorbție (absorbție insuficientă a compușilor nutritivi din intestin) și instalarea malnutriției cu eșecul creșterii, deficit ponderal și statural din primele luni/ani de viață ai copilului [11].

Hipotrofia poate fi clasificată în continuare în trei clase: pierderi mari de energie, creșterea necesităților energetice și aport caloric inadecvat. Energia este pierdută prin steatoree din insuficiența exocrină pancreatică și glucozurie la pacienții cu compromiterea funcției endocrine a pancreasului [3,12]. Pierderea ponderală la pacientul cu FC este explicată prin deficitul de enzime pancreatice, precum și prin scăderea secreției de bicarbonat și de acizi biliari. Trigliceridele nu sunt hidrolizate, acidul gastric nu este neutralizat în duoden, lipaza care ajunge la intestinul subțire este inactivată și sunt precipitate sărurile biliare, ducând la steatoree și pierderea de energie. Cu toate acestea, chiar dacă suplimentele de enzime pancreatice sunt administrate copiilor cu CF, absorbția de grăsime la copiii mai mari și la adulți nu revine complet la nor-

mal [2, 3, 12]. Luând în considerare severitatea complicațiilor pulmonare, evaluarea funcției respiratorii împreună cu statutul nutritional reprezintă unul dintre cei mai importanți indicatori ai prognosticului bolii, în evaluarea statusului general al copilului și tratamentul ulterior al FC [4,6].

Scopul. Evaluarea interrelației statusului nutrițional și funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică.

Material și metode. Cercetarea face parte dintr-un studiu clinic observațional. Au fost evaluați 8 copii cu FC spitalizați repetat în perioada anilor 2017-2018 în Clinica de Pneumologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului. Copiii evaluați prezintă o formă avansată de FC și fac periodic tratament în staționar. Diagnosticul FC a fost confirmat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară cu infecții respiratorii severe asociate cu sindrom de maldigestie (diaree cu steatoree, deficit staturo-ponderal). Copiii au fost testați la FC prin testul sudorii („Macroduct”, Weskor Company, SUA) și diagnosticul genetic al mutațiilor CFTR. Concentrația clorului în transpirat la toți copiii a fost mai mare de 60 mmol/l. Funcția pulmonară a pacienților s-a apreciat prin testarea spirometrică, cu determinarea volumelor și fluxurilor pulmonare. Pentru explorarea funcției respiratorii s-a utilizat spirometrul „BTL-08 Spiro” Turcia. Investigația s-a realizat în secția de diagnostic funcțional a IMC. Calculele statistice s-au efectuat în *software*-ul Epi Info.

Rezultate și discuții. Copiii cu fibroză chistică din studiu aveau vârsta medie egală cu $9,07 \pm 1,0$ ani. În studiu au participat 5 fete (62,5%: 95CI 24,5-91,5) și 3 băieți (37,5%: 95 CI 8,5-75,5). Conform datelor din literatura de specialitate [15], raportul fete:băieți este în favoarea băieților. Acestea au fost rezultatele unui studiu făcut pe un lot de aproximativ 30.000 pacienți, dintre care mai mult de 16.000 erau cu vârsta sub 18 ani. Studiile efectuate în Canada [16] constată o schimbare evidentă în raportul bărbați:femei după vârsta de 65 ani, cu dublarea numărului femeilor care supraviețuiesc cu diagnosticul de FC.

Majoritatea copiilor evaluați – 87,5%: 95 CI 47,3-99,7, au forma mixtă de afectare cu implicarea sistemului respirator și celui digestiv, doar un copil din

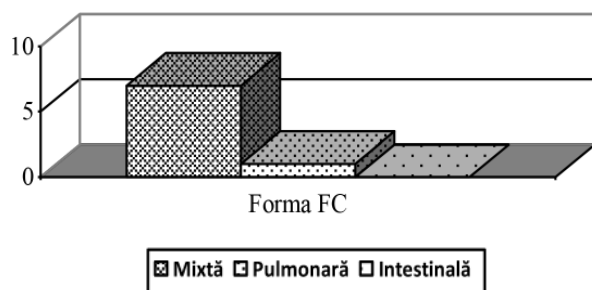


Fig.2. Repartizarea pacienților conform formelor clinice ale fibrozei chistice.

studiu a fost confirmat cu forma pulmonară a fibrozei chistice (12,5%: 95 CI 0,3-52,7) (fig. 2).

Evaluarea copiilor s-a efectuat în secția de pneumologie unde erau internați în agravare pe fundal de exacerbare a procesului infecțios. Insuficiență respiratorie ușoară s-a diagnosticat la 4 copii (50%: 95 CI 15,7-84,3), insuficiență respiratorie de grad moderat la 3 copii (37,5%: 95CI 8,5-75,5) și insuficiență respiratorie severă, dependentă de O_2 -la un copil care și la domiciliu beneficiază de suportul terapeutic cu oxigen.

Examenul spirometric al copiilor cu FC a constată modificări mixte restrictive și obstructive. Explorarea funcțională a indicat valori ale capacității vitale forțate (FVC) de $58,2 \pm 9,63\%$, volumul expirator maxim în prima secundă inițial (FEV_1) fiind egal cu $56 \pm 9,84\%$ și FEV_1 , debitul expirator maxim de vârf inițial (PEF) cu valori $61,2 \pm 8,27\%$, raportul $FEV_1/FVC - 90,8 \pm 9,1$ (fig. 3). În concluzie, pacienții evaluați cu fibroză chistică înregistrau valori reduse ale indicilor spirometrici cu caracter restrictiv și obstructiv condiționate de modificările ireversibile, dezvoltarea bronșectaziilor, fibrozei pulmonare și a inflamației infecțioase cronice persistente.

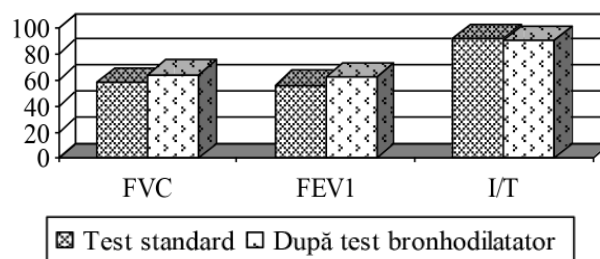


Fig.3 Valorile indicilor spirometrici la pacienții cu fibroză chistică

Insuficiența respiratorie cronică este direct proporțională cu substratul morfologic bronhopulmonar, evaluat la examenul tomografic cu evidențierea bronșectaziilor, care au fost constatate în 87,5%: 95 CI 47,3-99,7 cazuri. Aproximativ 95% din pacienții cu FC decedază din cauza insuficienței respiratorii cronice [4, 5]. Valorile FEV_1 , indicatorului de respirație externă, folosite pentru măsurarea funcției pulmonare, poate prezice evoluția ei pentru fiecare copil cu FC [4, 11], totuși CT toracic este mult mai sensibil pentru depistarea bronșectaziilor, ca manifestare morfologică a insuficienței respiratorii, decât spirometria care evaluează componenta funcțională [5].

Copiii prezentau la internare stare generală gravă cu tahipnee, hipoxemie. Frecvența respiratorie era egală în medie cu $34,3 \pm 1,39$ respirații pe minut, cu micșorarea ei pe parcursul spitalizării (FR la externare – $28,38 \pm 1,7$ respirații/minut). Concentrația O_2 în sângele periferic, apreciată prin pulsoximetrie aveau valori foarte scăzute ale saturației cu O_2 . La internare

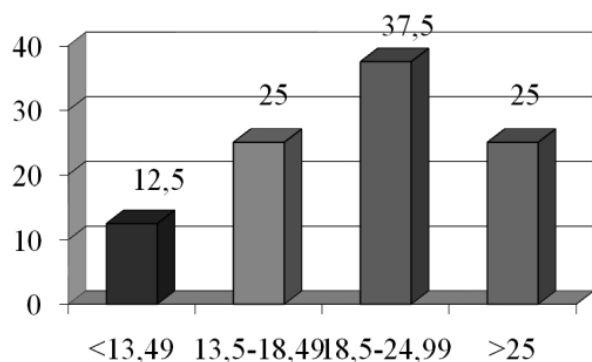


Fig.4. Indicele de masă corporală la pacienții cu fibroză chistică investigați (%)

SaO₂ constituia 89,2±4,39%, cu ameliorarea perfuziei pulmonare la externare-98,1±0,25%, p>0,05. Tahicardia la internare atingea valori de 111,75±5,68 bătăi pe minut; FCC la externare-97,5±3,1 bătăi pe minut.

Afectarea digestivă la copiii cu fibroză chistică forma mixtă, confirmată prin insuficiența funcției pancreatice exocrine, determină tulburări de nutriție de diferit grad. Pe fundal de infecție cronică persistentă, tratamentul substitutiv cu fermenți pancreatici a fost constatat inefficient la unii copii care prezentau afectarea pulmonară severă. Anume complicațiile bronhopulmonare sunt considerate dependente și de persistența tulburărilor de nutriție. Din lotul retardul ponderal ușor era prezent la 3 copii (37,5%: 95 CI 8,5-45,5), retardul de gradul II – 2 copii (25%: 95CI 3,2-65,1), de gradul III – 1 copil (12,5%: 95 CI 0,3-52,7), doar la 2 copii nu s-a identificat deficit ponderal (25%: 95CI 3,2-65,1) (fig. 4). Pe parcursul spitalizării se observă ameliorarea stării de nutriție însoțită de creșterea IMC cu 3,23% (IMC la internare – 14,65±0,42 și IMC la externare – 15,14±0,37).

Toți copiii prezintă proces inflamator activ prin leucocitoză (10,2±1,04 x 10⁹/l), valori crescute ale VSH (11,37±3 mm/h), LDH – 571,63±90,37 UI, fibrinogenul – 2,68±0,16 g/l și concentrația creatininei egală cu 62,17±5,13 μmol/l.

Concluzii. Alterarea statusului nutrițional este direct proporțională cu afectarea funcției pulmonare la copiii cu fibroză chistică, $\chi^2=12,9$; (p<0,04). Funcția pulmonară la acești pacienți este marcată de valori reduse ale FVC și FEV₁ și presupune diminuarea indicilor spirometrici sugestivi pentru tulburările pulmonare restrictive și obstructive.

Bibliografie

1. Bhalla V, Hallows KR. Mechanisms of ENaC regulation and clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1845–54
2. Cantin André M. et al. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. 2015 Jul;14(4):419-30
3. Culhane S., George C, Pearo B, Spoede E. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. 2013 Dec;28(6):676-83
4. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. *Annual data report 2016*. <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2016/pdf>
5. Debray D. et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis associated liver disease. *J.Cystic Fibrosis*, Vol.10, Suppl 2,2011,S29-36
6. Southern K., et al. *A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe*. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2007, nr.6, p.57-65
7. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/LinkPage.html>
8. Hull Jeremy. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction and its treatment. *J.R.Soc. Med*. 2012. 105(Suppl 2): S2–S8
9. Paranjape Shruti M., Mogayzel Peter J.. Cystic Fibrosis. *Pediatrics in Review*. 2014. vol. 35. nr. 5. p195-205
10. *Pneumologia Pediatrica. La fibrosi cistica*. Volume 15, n. 57 - Marzo 2015. p.57
11. Protocolul clinic național „Fibroza Chistică”, Chișinău 2015. p 93
12. Reilly, John J., Edwards, Christine A., Malnutrition in Children with Cystic Fibrosis: The Energy-Balance Equation. 1997. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 25(2):127-136
13. Turcu, O. Particularitățile etiopatogenice, clinice și terapeutice în afectarea aparatului digestiv la copiii cu fibroză chistică: Teză de dr. șt.med. 2012. p. 250
14. Vilozni Daphna et al.. Spirometry in Early Childhood in Cystic Fibrosis Patients. *Chest*. 2007 Feb;131(2):356-61.
15. Mehtaa G., Macek M.Jr., Mehtaa A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J.Cystic Fibrosis* 9, 2010, p.S5–21
16. Stephenson Anne. Canadian Cystic Fibrosis Registry 2016 Annual Data Report. <https://www.cysticfibrosis.ca/uploads/2016%20Registry%20Annual%20Data%20Report.pdf>

Svetlana Diacova, O. Catana, Emilia Behta, Rand Abd Elnour
**PARTICULARITĂȚILE MICROBIOLOGICE ALE FARINGELUI
LA COPII ÎN EVOLUȚIA OTITEI MEDII**
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Otorinolaringologie*

SUMMARY

MICROBIAL FEATURES OF CHILDREN'S PHARYNX IN OTITIS MEDIA EVOLUTION

Key words: Otitis media evolution, pharyngeal flora, monitoring, management.

Background. Auditory tube particularities in early childhood predetermine the pharyngeal flora influence on tympanic cavity status.

Aim: to analyze and compare the evolution of otitis media in children in function of pharyngeal flora.

Subjects and methods. We have monitored electro-acoustical and otomicroscopical dynamics and pharyngeal flora of 185 children with otitis media since their first year of life till 10 years.

Results. Group A β -hemolytic Strep and Staph aureus in children of early age correlated with recurrence, $r = 0.84$ and 0.53 correspondingly. Majority of these patients underwent ear surgery at least twice during 10 years. Second surgical procedure included also tonsillectomy.

Conclusions. Pharyngeal flora in children at early age influences the OM evolution and may be used as an indicator of chronicity.

РЕЗЮМЕ

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБНОЙ ФЛОРЫ ГЛОТКИ У ДЕТЕЙ В ЭВОЛЮЦИИ СРЕДНЕГО ОТИТА

Ключевые слова: эволюция среднего отита, флора глотки, мониторинг, менеджмент.

Введение. Особенности слуховой трубы в раннем детском возрасте предопределяют влияние флоры глотки на состояние барабанной полости.

Цель исследования. Проанализировать и сопоставить данные эволюции патологии среднего уха у детей в зависимости от микрофлоры глотки.

Материалы и методы. Проводились мониторинговые исследования электроакустических и отомикроскопических характеристик среднего уха и микробной флоры глотки у 185 детей со средним отитом с первого года до 10 летнего возраста детей.

Результаты. Наличие Group A β -hemolytic Strep и Staph aureus в раннем возрасте коррелировало с рецидивированием среднего отита, ($r = 0.84$ and 0.53 , соответственно). Большинство из этих пациентов перенесли повторную операцию на ухе в течение 10 лет наблюдения. Повторное хирургическое вмешательство включало также тонзилэктомию.

Заключение. Микробная флора глотки в раннем возрасте влияет на эволюцию среднего отита и может служить индикатором риска хронизации.

Introducere. Otita medie (OM), una din cele mai răspândite afecțiuni în copilăria mică, se dezvoltă în 2 forme principale: otita medie exsudativă (OME) și otita medie acută (OMA). [1, 2, 3]. Semnele caracteristice acestor patologii - scăderea de auz și înfundarea urechii la copilul mic - se manifestă prin dereglări de atenție ale copilului, neliniște în timpul nopții, uneori prin semne neurologice. OME este prezența exsudatului în urechea medie în lipsa otalgiei, febrei și a altor semne sau simptome evidente de infecție acută. OME care persistă 3 luni sau mai mult se diagnostichează ca forma cronică sau persistentă (OMEP). Scăderea de auz la copilul mic

pe o perioadă de câteva luni provoacă retardul psihonoțional și retardul vorbirii. Persistența exsudatului în cavitatea timpanică provoacă schimbări în mucoasă, care stau la baza cronicizării procesului.

Otita medie acută (OMA) este un proces evident infecțios al urechii medii cu debut acut. Semnele OMA, care la copiii mici se dezvoltă pe fundalul de boli somatice, sunt mascate de manifestările patologice ale organelor interne. Dispariția otalgiei și a semnelor evidente de inflamația urechii medii după tratament nu corespund restabilirii stării urechii medii [4, 6, 7] Recidivarea OMA predispoaze către cronicizarea pro-

cesului purulent și dezvoltarea complicațiilor grave.

Diagnosticul corect și precoce, dar mai ales, prognozarea cronicizării și recidivării al OM, este important pentru tratamentul adecvat și prevenirea evoluției OM în forme recidivante și cronice.

Diagnosticul tardiv al acestei patologii face ca afecțiunea să fie depistată în stadii avansate, atunci când otita medie exsudativă evoluează în forme cronice. [2, 3, 5, 8, 9] Tratamentul OMEP și OMAR se află în continuu în centrul atenției medicilor otorinolaringologi și pediatri. Managementul otitelor medii include tratamentul etapizat medicamentos și chirurgical. Patologia somatică a căilor respiratorii la copii este un factor ce predispozează la ineficacitatea tratamentului, recidivarea otitelor medii, scăderea auzului, deteriorarea stării sănătății generale și a calității vieții pacientului. Toate aceste circumstanțe stimulează optimizarea managementului otitelor medii.

Diferite scheme și algoritmi de tratament, care sunt reflectate în Protocoalele naționale, publicate în ultimii ani în SUA, Japonia, Italia și alte țări, demonstrează importanța aprecierii factorilor de cronicizare. [3, 4, 5].

Majoritatea cazurilor de OMA și OME sunt provocate de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, și *Moraxella catarrhalis* [1, 2, 3, 3, 5]. Recidivarea și cronicizarea otitelor medii sunt de obicei legate cu *Staph. Aureus*, *Pseudomonas Aeroginoza*, etc. [7, 8], care se depistează în cavitatea timpanică. Factorul microbial, și anume microflora faringelui, la copiii de vârstă mică are un rol important în dezvoltarea patologiei căilor respiratorii. Cercetările noastre precedente [8,9,10] au demonstrat că patologia somatică a căilor respiratorii este un factor predispozant pentru evoluția nefavorabilă a otitei medii anume la copiii de vârstă fragedă. Particularitățile anatomice și fiziologice ale tubei auditive la copiii mici stau la baza refluxului conținutului nazofaringelui în cavitatea timpanică.

Scopul: analiza particularităților microbiene ale faringelui la copiii cu otite medii și aprecierea evoluției patologiei auriculare în funcție de factorul microbial.

Material și metode. Pacienți. Am monitorizat starea urechii medii la 185 copii cu otită medie, care s-a dezvoltat pe parcursul primului an de viață (Lotul A). La majoritatea pacienților (128/185) otita a evoluat în contextul infecției respiratorii acute. Dereglări ale funcției sistemului digestiv remarcate au fost notate la 137 pacienți din 185. Patologia somatică a agravat considerabil starea copilului și a mascat manifestările clinice ale otitei. Lotul martor (Lotul B) l-au constituit 200 copii cu vârstă sub un an, practic sănătoși, prin investigarea cărora am elaborat valorile normale ale indicilor otomicroscopici și ale parametrilor electroacustici și electrofiziologici la copii în dependență de vârstă. Monitoringul a durat 10 ani.

Metode. Copiii au fost examinați corespunzător «Schemei examinării otologice a copilului», care include datele obținute prin următoarele metode: anamneza

minuțioasă, examenul ORL, otoscopia optică, otoscopia pneumatică, otomicroscopia, timpanometria, înregistrarea reflexului stapedian, audiometria, examenul microbiologic al amigdalelor palatine și examenul imunologic, evaluarea datelor clinice în dinamică, aprecierea rezultatelor investigațiilor intraoperatorii, rezultatelor funcționale după tratamentul conservator și după tratamentul chirurgical, evaluarea datelor examinării otologice în dinamică. Analiza statistică a materialelor a inclus metode operante de evaluare statistică, inclusiv criteriul Student, varierea alternativă, coeficientul de corelație Pearson, probabilitatea producerii unui eveniment (p.p.e.), utilitățile programului computerizat Windows 2007, precum și bazele biostatisticii computerizate: analiza informației în biologie, medicină și farmacie prin pachetul statistic MedStat.

Rezultate. Apreciere timpanogramelor s-a efectuat după schema propusă, bazată pe clasificările elaborate de Jerger, Fiellau-Nicolaysen și M.Tos, dar cu analiza detaliată a curbei de timpanogramă. În afară de tip, noi am apreciat și alte caracteristici ale timpanogramei: Presiunea (P), Complianța (C) sau înălțimea curbei timpanometrice, gradientul absolut (gradul de rotunjire a curbei) și am calculat gradientul relativ. Gradientul relativ (Gr) se calculează după formula: $Gr = Ga / C$

Datele impedanțmetriei au fost analizate în comparație cu descoperiri intraoperatorii, rezultatele investigațiilor cito- și histologice.

Cooptarea datelor timpanometriei în dinamică cu datele anamnezei și cu rezultatele descoperirilor intraoperatorii au contribuit la depistarea unei concordanțe între forma timpanogramei și schimbările morfologice produse în urechea medie. Astfel, o micșorare a complianței s-a depistat în debutul bolii, în stadiul de inflamație catarală. Schimbări similare se dezvoltă la copiii, care periodic au regurgități în timpul somnului sau se alimentează în poziția orizontală. Accentuarea proceselor proliferativ-alterative s-a manifestat prin reducerea în continuare a caracterelor principale ale curbei timpanogramei. Cantitatea mică de exsudat, vâscozitatea lui, particularitățile tubei auditive la copii în primii ani de viață asigură menținerea piscului complianței în limitele presiunii normale. Majorarea rigidității sistemului urechii medii poate să se manifeste în debutul bolii doar prin aplatizarea croșetului curbei, cu menținerea complianței electroacustice generale în limitele normei. Dezvoltarea ulterioară a inflamației duce la aplatizarea treptată a curbei timpanometrice, presiunea în căsuța timpanică rămânând relativ constantă, sau la scăderea indicilor complianței și accentuarea disfuncției tubei auditive. La etapa finală de dezvoltare a inflamației, conținutul abundent de exsudat și / sau proliferarea granulațiilor se manifestă prin tipul B al timpanogramei [6, 7, 8].

Aplicarea acestei metode de interpretare a rezultatelor timpanometriei ne permite să precizăm unele particularități patogenetice ale otitelor medii la copiii primilor ani de viață, anume dezvoltarea inflamației

cavității timpanice concomitent cu inflamația mucoasei nasului, datorită tubei auditive deschise.

Schema patogenezei OM la copiii mici poate fi prezentă în așa mod: agentul patogen prin trompa auditivă deschisă migrează în cavitatea timpanică, toxinele microbiene stimulează hiperplazia epitelului, proliferarea celulelor Goblet, paralizarea mișcării cililor, blocarea evacuării exsudatului din cavitatea timpanică. Această teorie se confirmă prin rezultatele timpanometriei în dinamică la copii cu otite medii acute în diferite stadii și prin corelația datelor timpanometrice și morfopatologice la acești copii. Evoluția latentă a otitelor medii este determinată de progresarea treptată a inflamației și păstrarea funcției de drenare a tubei auditive. Aceasta duce la schimbări locale minime, determinând eficiența diagnostică mică a otoscopiei pe fond de manifestare pronunțată a simptomelor generale (intoxicație, tulburări funcționale la nivelul altor organe). Complianța electroacustică a sistemului urechii medii este unul din cei mai sensibili indici și permite depistarea chiar și a reacțiilor inflamatorii minime. Astfel, la copiii de vârstă fragedă timpanometria este mult mai informativă decât otomicroscopia [7, 8, 9].

Evoluția otitei medii pe parcursul a 10 ani. Majoritatea copiilor (178/185) din Lotul A au prezentat patologia urechii medii pe parcursul a 10 ani, date ce diferă statistic semnificativ ($P < 0.01$) de aceiași indicatori atestați la copiii din Lotul B, unde maladia a fost depistată la 54/200. Otita medie acută (OMA) a fost înregistrată mai des ($P < 0.001$) în Lotul B (39/54), decât în Lotul A (5/178). Dar OMA recidivantă (OMAR) s-a atestat mai des ($P < 0.01$) în Lotul A (42/178), decât în Lotul B (1/54). Proporția de otită medie exsudativă (OME) în Lotul A (35/178) și în Lotul B (11/54) nu a demonstrat diferență semnificativă. Totodată, forma persistentă de OME (OMEP) a fost observată mai des ($P < 0.001$) în Lotul A (96/178), decât în Lotul B (3/54). Așadar, tendința spre recidivare și cronicizare la copiii din lotul A (138/178) este evident mai mare ($P < 0.001$), decât la copiii din Lotul B (4/54). La 52 copii din Lotul A au fost notate schimbări de OM adezivă, cu scădere de auz stabilă. La 7 copii din Lotul A s-a diagnosticat otita medie cronică supurativă, în 2 cazuri cu colesteatom.

Rezultate testelor microbiologice din faringe și testelor imunologice prelevate de la la pacienți pe parcursul primilor 3 ani de viață și cooptarea lor cu datele monitorizării urechii medii pe parcursul primelor 10 ani de viață evidențiază valoarea prognostică a unor indicatori. Cea mai semnificativă corelație dintre evoluția nefavorabilă a OM la copii și flora amigdalelor a fost depistată pentru *Group A β-hemolytic streptococci* (GABHS) și *Staphylococcus aureus*, coeficient de corelație Pearson, $r = 0.76$ și 0.51 , corespunzător. Prezența acestei flore la copiii cu OM pe parcursul primilor trei ani de viață a fost chiar și mai semnificativă ($r = 0.84$ și 0.53 corespunzător). La copiii din Lotul B acest coeficient constituia $r = 0,21$.

Majoritatea pacienților cu GABHS au avut recidive de OM legate de acutizarea amigdalitei cronice și rinosinuzită, acești pacienți au suportat operația timpanostomia de minimum 2 ori pe parcursul a 10 ani. Practic la toți copiii cu GABHS s-a dezvoltat proces adeziv în cavitatea timpanică. La 3 pacienți, la care a fost depistat colesteatom, GABHS a fost caracteristic. ASL-O ridicat s-a notat la 58 % pacienți cu GABHS. Procedura chirurgicală secundară include amigdalectomie cu timpanostomie.

O altă floră microbiană, cum este *Strep. Pneumonie*, a demonstrat o corelație medie atât în Lotul A ($r = 0,42$ și $0,34$ corespunzător), cât și în Lotul B ($r = 0,31$ și $0,29$ corespunzător) cu evoluția nefavorabilă a OM. O corelație negativă s-a stabilit între prezența *Strep. Salivarius*, *Staph. Epidermidis*, *Lactobaccillus* și procesele recidivante și cronice în Lotul A ($r = - 0,58$) și în Lotul B ($r = - 0,32$). Dar, prezența acestor microbi în copilăria mică nu exclude schimbul microflorei în dinamica de vârstă. Examenul imunologic complex a confirmat valoarea semnificativă a florei microbiene și a răspunsului imun pentru generalizarea semnelor de inflamație cu riscul complicațiilor grave în perioada ulterioară. Schimbările patologice au fost mai evidente la copiii cu acutizare a OM.

Concluzie. Flora faringelui la copiii de vârstă fragedă influențează evoluția OM și poate servi ca un indicator al riscului cronicizării.

Bibliografie:

1. Arguedas A., Kvaerner K., Liese J. Otitis media across nine countries: Disease burden and management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2010, V. 74, p. 1419–1424
2. Bluestone Ch., Klein J. Otitis media in infants and children. *PMPH-USA*, 2007 - 462p
3. Meyer A, Webb K., Davey C., Daly K. Tympanometry of a diverse group of preschool aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2006, V. 70, p. 1523 - 1527
4. Shaikh N., Hoberman A., Rockette H., Kurs-Lasky M. Development of an Algorithm for the Diagnosis of Otitis Media. *Academic Pediatrics*, 2012; p. 1–5
5. Rosenfeld R., Shin J., Schwartz S., Coggins R., et al. Clinical practice guideline: otitis media with effusion. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016, Vol. 154(1S) S1–S41.
6. Diacova S. Electrophysiology Characteristics of Middle Ear in Understanding of Otitis Media Development in Early Childhood. 2017, *Proceedings*, 22-24 June, p.377-381.
7. Diacova, S.; Ababii, I.; Maniuc, M.; Danilov, L.; Chiaburu, A.; Ababii, P.; Sosnowska, O.; Desvignes, V. Middle Ear Monitoring in Children. 2016, *IFM-BE Proceedings*, nr. 55, p. 458-462.
8. Diacova S., McDonald Th., Ababii I. Clinical, functional, and surgical findings in chronic bilateral otitis media with effusion in childhood. *Ear Nose Throat J*. 2016 August;95(8):E31
9. Diacova S., McDonald Th. A comparison of outcomes following tympanostomy tube placement or conservative measures for management of otitis media with effusion. *Ear Nose Throat J*. 2007;86 (9):552-4

Ana Mișina¹, Patricia Harea¹, V. Petrovici²
FIBROMUL ȘI TECOMUL OVARIAN LA PACIENTELE PEDIATRICE

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția ginecologie chirurgicală,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția morfologie

SUMMARY

OVARIAN FIBROMAS AND THECOMAS IN PEDIATRIC PATIENTS

Key words: adolescent, fibromas, thecomas, ovary, surgical treatment

The authors analyzed 128 cases of ovarian tumors in pediatric patients from 9 to 19 years of age. Ovarian fibromas and thecomas were observed in 3(2.3%) cases. Clinical demonstrations, peculiarities of radiological diagnostics, surgical treatment and morphological features of these rare tumors have been analyzed. A brief review of the literature on ovarian fibromas and thecomas is provided.

РЕЗЮМЕ

ФИБРОМЫ И ТЕКОМЫ ЯИЧНИКА У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОК

Ключевые слова: подростки, фиброма, текома, яичники, хирургическое лечение

Авторами проанализированы 128 случаев опухолей яичников у педиатрических пациенток от 9 до 19 лет. Фибромы и текомы яичников наблюдались в 3(2.3%) случаях. Проанализированы клинические манифестации, особенности радиологической диагностики, хирургического лечения и морфологических особенностей данных редких опухолей. Представлен краткий обзор литературы по фибромам и текомам яичников.

Introducere. Tumorile ovariene la copii și adolescente sunt o patologie destul de rară și se întâlnește anual în 2.2 cazuri la 100.000 de populație feminină pediatrică [1]. În structura tumorilor ovariene la pacientele pediatrice preponderent se întâlnesc tumori benigne, printre care grupul tumorilor germinogene constituie de la 60 până la 80% [1-4].

Tumorile ovariene stromale (fibromul, tecomul, fibrotecomul) se referă la tumori desul de rare și constituie de la 1 până la 4.7% din structura neoplasmelor ovariene [5-8]. Categoria dată de tumori este prezentă preponderent la pacientele în menopauză [6-10]. Fibromul-tecomul în vârsta până la douăzeci de ani este un fenomen destul de rar și în literatura de specialitate sunt publicate doar cazuri unice documentate [11-17] sau serii mici de paciente [18-20]. În legătură cu raritatea acestor tumori la pacientele pediatrice, principiile de diagnostic oportun preoperator și volumul optimal al tratamentului chirurgical până în prezent nu sunt standardizate.

Scopul studiului – stabilirea frecvenței fibrom-tecomelor în structura tumorilor ovariene la copii și adolescente, caracteristicile lor radiologice cât și rezultatele precoce și la distanță a tratamentului chirurgical.

Material și metode. A fost efectuat un studiu prospectiv și retrospectiv a bazei de date a 128 de cazuri de tumori ovariene la pacientele pediatrice (de la 9

până la 19 ani), operate în secția ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului din a. 2000 până 2018. Criteriul principal de includere în acest studiu a fost prezența fibrom-tecomului ovarian după rezultatele examenului morfopatologic și se considerau următorii indici: (1) vârsta; (2) manifestările clinice; (3) informativitatea metodelor radiologice; (4) volumul intervenției chirurgicale; (5) particularitățile morfopatologice al acestui grup. Tumorile ovariene se repartizau conform clasificării WHO (2014) și FIGO (2013) [21].

Ultrasonografia (USG) a fost efectuată cu aparatele Esaote MyLab 15 și Sono Scape 8000 (China) cu folosirea transductorilor: pentru examenul transabdominal 3-5 MHz și transvaginal (rectal) - 5-7.5 MHz. *Tomografia computerizată (TC)* a fost efectuată cu aparatul Aquilion 64 (Toshiba, Japan).

Indexul „morfologic” ultrasonografic (IMU) calculat după metoda Ueland FR. și colab. (2003) în modificarea Jeoung HY. și colab. (2008) [22]. IMU s-a calculat prin suma numărului de puncte (0-5) a volumului formațiunii chistice și punctelor (0-5) structurii lor. Volumul a fost calculat folosind formula elipsoid prolate ($0.523 \times \text{înălțime} \times \text{lungime} \times \text{lățime}$).

Metodele morfologice: Material pentru explorările morfologice au servit probele tisulare prelevate din piesele anatomio-chirurgicale. Prealabil probele

s-au fixat în sol. Formol de 10% timp de 6-12 ore, ulterior fiind procesate conform protocolului standard de histomorfologie utilizând histoprosesorul cu vacuum TISPEO ultra (DiaPath, Italia) și rețeaua de colorație automatizată RaffaelloO (DiaPath, Italia) a testelor histomorfologice bazate pe secțiuni cu grosimea de 3-4μ efectuate la microtom „SLEE MANIS-CUT 6062”. La etapa de colorație a fost utilizată metoda clasică *hematoxilină-eozină* (H&E). Examinarea histologică s-a efectuat cu utilizarea microscopelor: Nikon Labophot-2 și Carl Zeiss la *ocularul* ×10 și *obiectivele* × 2,5; × 10; × 20; × 40. Imaginile – Canon PowerShot A1000IS, captate în format – JPEG.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative a fost efectuată prin metoda analizei variaționale. S-a calculat media aritmetică (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI).

Rezultate. Fibrom-tecoamele ovariene s-au întâlnit în 3(2.3%) cazuri și caracteristica lor este prezentată în tabelul 1. Vârsta medie a pacientelor a constituit 15.7±1.2 ani (95% CI:10.50-20.84). În toate cazurile pacientele au prezentat acuze la dureri pelvine (3/3, 100%), iar într-un caz (#2) – formațiunea tumorală se palpa prin peretele abdominal. Pubertatea după scara Tanner JM a constituit gr. III-IV și valoarea medie a indicelui masei corporale (Body Mass Index – BMI) a constituit 22.4±1.3 kg/m² (95% CI:17.03–27.83).

Tabelul 1.

Caracteristica generală a pacientelor pediatrice cu fibrom-tecom ovarian

| n | Vârsta (ani) | Diagnosticul radiologic | Localizarea, dimensiunile tumorii (cm) | Volumul intervenției chirurgicale | Histologia |
|----|--------------|-------------------------|--|---|------------|
| #1 | 14 | USG | dreapta, 12.5x6.2 | ovarectomie | tecom |
| #2 | 15 | USG | bilaterale 15.7x14.1 4.9x4.2 | anexectomie + tumorectomie cu rezecția ovarului | fibrom |
| #3 | 18 | USG+TC | dreapta 11.7x10.9 | tumorectomie | fibrotecom |

#3 publicat anterior [13]

În cadrul examenului transrectal (transvaginal) fibrom-tecomul ovarian a fost descris ca o formațiune rotundă, bine delimitată, mobilă, cu o densitate înaltă. La USG cu dopplerografie: se determină o formațiune solidă, heterogenă cu contur clar și slab vascularizat (gr. 2 după Timmerman D. și colab., 2000). Media dimensiunilor maxime a constituit 13.3±1.2 cm, iar cele minime - 10.4±2.3 cm. Media IMU - 7.7±0.9 puncte. Într-un caz s-a constatat valoarea înaltă a markerului tumoral CA-125 - 73.1 (0-35 U/ml).

La TC (Fig.1): formațiune solidă, sferică, bine definită, dimensiunile - 65x82x90mm, valori densitometrice 30-34UH. Limfadenopatie lipsește. În faza arterială se evidențiază acumularea moderată a substanței de contrast până la 40-45UH.

În toate cazurile intervențiile chirurgicale au fost efectuate prin abordul minilaparotomiei după Phannestiel. La revizia organelor pelviene într-un caz a fost depistat » 100 ml lichid seros, transparent fără miros. Intraoperator fibrom/tecomul se vizualiza ca o



formațiune solidă de o culoare albicioasă sau gălbuie cu o creștere predominant exofită în mai mult de jumătate de cazuri (Fig.2).

În 2/4 (50%) cazuri se determina clar planul de desecție dintre tumoare și țesutul ovarian, cea ce a permis efectuarea operațiilor ovaramenajante (Fig.3). Macroscopic aceste tumori prezentau formațiuni destul de dure, de o culoare albicioasă (în cazul fibromului ovarian) sau gălbuie (în cazul tecomului și fibrotecomului) (Fig.4, 5). La examenul histopatologic fibrotecomul ovarian se caracteriza prin prezența celulelor fibroblastice fuziforme cu o citoplasmă abundentă, care produce collagen. În cazul tecomului ovarian, tumoarea este prezentată în special prin celulele theca (celule cu conținut lipidic). În cazul tumorilor mixte (fibrotecome) se determină predominarea celulelor fuziforme fibroblastice în combinație cu celulele theca cu conținut lipidic (Fig.6).

Durata medie de spitalizare a constituit 8.6 ± 1.2 (de la 7 până la 11) zile. Durata supravegherii după aceste

paciente a fost de 38.6 ± 7.7 luni, în toate cazurile pacientele au fost asimptomatice și după datele examenului radiologic după intervențiile ovaramenajante, recidiva tumorii nu s-a depistat (*zero*).

Discuții. Tumorile stromale ale ovarului (fibromul, tecomul, fibrotecomul) – sunt neoplasme destul de rar întâlnite și se referă la grupul tumorilor din stroma tractului genital [21]. Acest grup de tumori se întâlnește la femei în vârstă medie de la 42.5 [7] până la 54 ani [6]. Așa, după datele lui Chen H. și colab. (2016) din 61 de cazuri de tumori ovariene stromale 63.93% au fost pacientele postmenopauzale [9]. Fibrom-tecoame ovariene la copii și adolescente sunt o patologie foarte rară și drept dovadă este faptul, că în cea mai numeroasă serie de paciente pediatrice (n=521) cu formațiuni ovariene, numai în șase cazuri (1.2%) au fost morfologic confirmate tumorile ovariene stromale, inclusiv fibrotecomul (n=4, 0.8%), tecomul (n=1, 0.2%) și fibromul ovarian (n=1, 0.2%) [19].

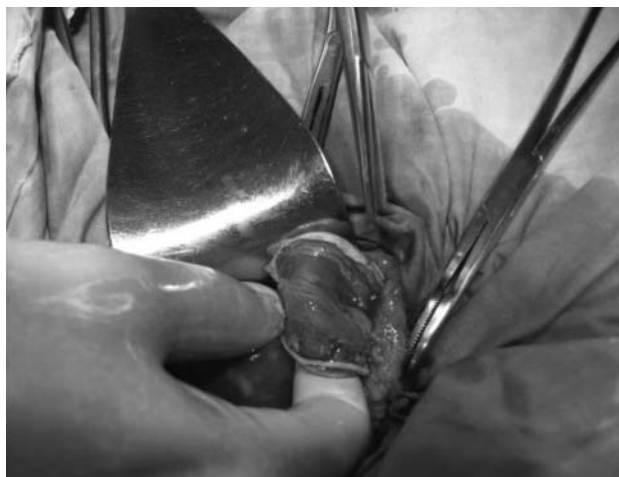


Fig.3. Țesut ovarian restant după tumorectomie



Fig.4. Macropreparatul fibrotecomului ovarian înlăturat

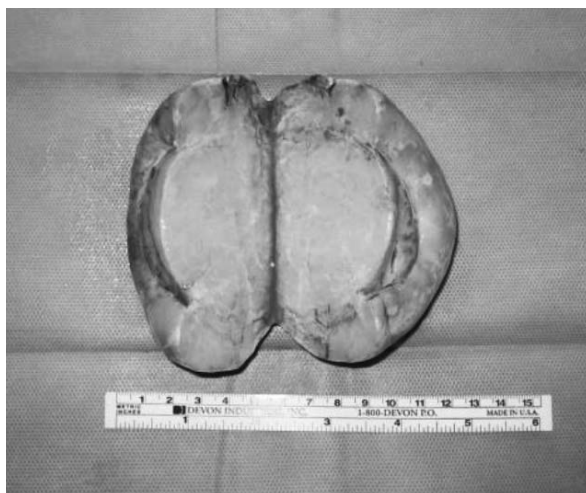


Fig.5. Macropreparatul fibrotecomului ovarian în secțiune

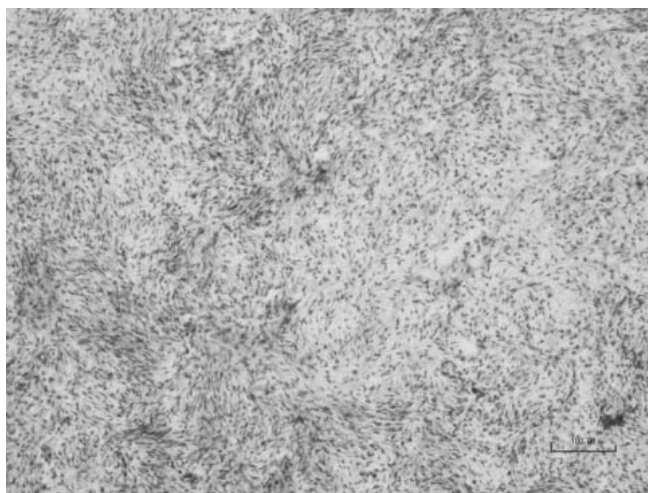


Fig.6. Studiu microscopic: fibrotecom ovarian (colorație H&E, x100)

Manifestările clinice în cazul fibrom-tecoamelor ovariene sunt nespecifice și în majoritatea cazurilor sunt durerile pelviene, metroragii, mărirea volumului abdomenului, formațiune palpabilă în cavitatea abdominală [5-10]. În același timp, într-un șir de studii efectuate, în 60-70% cazuri de tumori ovariene stromale lipseau simptomele clinice și aceste formațiuni au fost depistate în cadrul efectuării examenului USG [7, 9]. În cazuri foarte rare acest grup de tumori este hormonal activ cu hiperestrogenemie sau chiar hiperandrogenemie [5, 14].

În literatura de specialitate sunt descrise complicațiile fibrom-tecomelor, inclusiv torsioni [6], dezvoltarea hemoperitoneului [23]. În deosebi trebuie de menționat combinarea posibilă a fibrom-tecomelor ovariene cu ascită și hidrotorax (sindromul Meigs), care se întâlnește în 1-10% din cazuri la pacientele adulte, în majoritate la femeile postmenopauzale [6, 8, 20, 24] și extrem de rar la copiii și adolescenții [12, 15, 16]. Aspectele patofiziologice a apariției ascitei în cadrul sindromului Meigs până în prezent nu sunt clare. În literatura de specialitate există ipotezele despre mecanismele potențiale al apariției acestui sindrom: (1) iritarea suprafeței peritoneului de către formațiunea ovariană solidă poate stimula generarea lichidului peritoneal; (2) compresia directă a vaselor limfatice și sangvine; și (3) generarea substanțelor hormonale și altor mediatori de către tumoare care stimulează mărirea permeabilității membranelor vasculare [23]. În majoritatea cazurilor în cazul sindromului Meigs se constată hidrotorax unilateral, preponderent din dreapta [6, 8, 16, 24], dar în același timp sunt descrise cazuri de acumularea lichidului în ambele cavități pleurale [15]. A fost constatat faptul că după înlăturarea fibrom-tecoamelor se observa regresia completă a ascitei și hidrotoraxului [16, 17, 24].

O altă posibilă asociere este dezvoltarea multiplelor fibrom-tecoamelor ovariene în cadrul sindromului Gorlin-Goltz (sindromul carcinomului celulelor bazale neovoide, sindromul nevusului celulelor bazale) care prezintă un sindrom multiorganic genetic determinat și se transmite dominant autozomal [11, 16]. Manifestarea principală a sindromului – bazaliome multiple asociate cu diferite malformații a scheletului, ochilor, sistemului nervos, endocrin și a altor organe și țesuturi inclusiv cu tumori de diversă localizare.

În majoritatea cazurilor fibrom-tecoamele ovariene (mai mult de 90%) sunt formațiuni unilaterale și unice și numai în cazuri rare – sunt bilaterale și multiple [5-9, 11, 16]. După datele literaturii dimensiunile tumorilor variază de la 4 până la 30 cm și constituie în mediu 13 cm [5, 7, 20, 24]. În același timp Markowska J. și colab. (2017) au descris un caz de fibrotecom gigant cu diametrul 50 cm cu o greutate de 20 kg [25].

Conținutul serologic a markerului oncologic CA 125 în majoritatea fibrom-tecoamelor ovariene se determina normală [5]. Totodată, în unele studii a fost demonstrată concentrația sporită a oncomarkerului CA 125, frecvența acestui fenomen constituie de la 28% până la 38.5% cazuri [6, 8, 20]. În cazul fibrom-tecoamelor la pacientele pediatrice în literatura anglo-saxonă au fost descrise cazuri de mărirea acestui marker [12, 15], iar cel mai mare nivel a CA 125 (1170 U/mL) a fost descris la o fetiță de 12 ani cu fibrom ovarian (11x9.5x9 cm) și lichid ascitic (> 6700 mL) [17].

În literatură se urmărește o opinie stabilă, că mărirea concentrației CA 125 este asociat cu sindromul ascitic în cazul tumorilor ovariene stromale [5, 8, 15]. La acest capitol este destul de interesant faptul de corelare a volumului lichidului ascitic și nivelului plasmatic a CA 125. Rezumatul datelor din literatură a demonstrat că în cazul cantităților minime de lichid ascitic (50 ml), nivelul CA 125 a constituit 69 U/mL, iar în cele maxime (9000 ml) - 4208 U/mL [26]. A fost stabilită o corelație statistic semnificativă dintre volumul ascitei și dimensiunile fibrom-tecoamelor ovariene [6, 9, 10], și degenerației chistice a tumorii [8]. În perioada postoperatorie a fost constatată normalizarea markerului oncologic CA 125 [5, 12, 17].

USG este cea mai răspândită metodă în diagnosticul formațiunilor chistice și tumorale ovariene, inclusiv și fibrom-tecoamelor. Pentru aceste tumori este caracteristică prezența unei formațiuni hipocogene, bine delimitate cu marginile clare și netede [5, 7, 9, 20]. Aceste caracteristici ecografice se întâlneau în 70.5% cazuri și în majoritatea (74.4%) cazurilor fibrom-tecoamelor mai mici de 5 cm [9]. În același timp, sunt descrise și alte caracteristici ultrasonografice a tumorilor ovariene stromale (formațiuni ecogene și cu ecogenitate mixtă) [9, 20, 24]. În studiul lui Chen H. și colab. (2016) ecogenitatea mixtă (calcificarea, hemoragia, chisturile) se întâlnea în 27.8% cazuri, iar la 70.6% - dimensiunile tumorii >5 cm [9]. La dopplerografie într-un procent destul de mic se aprecia fluxul sangvin de o intensitate slabă sau medie în acest tip de tumori [9, 20, 24]. A fost menționat, că în tumorile ovariene stromale, la pacientele menopauzale, se determină îngroșarea endometrului care se combină de regulă cu hemoragii uterine [5, 6, 10].

La efectuarea TC fibrom-tecoamele se caracterizează ca formațiuni solide sau mai ales solide, cu o densitate de la 31 până la 79 HU, cu contur regulat [10, 19, 20, 24]. Degenerația chistică în cazul fibrom-tecoamelor se întâlnește într-o treime din cazuri și este caracteristică pentru tumorile de dimensiuni mari [10, 20]. În cazul folosirii contrastului se determină lipsa sau acumulare slabă a acestuia în componentul solid a tumorii [10, 19].

La imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) acest grup de tumori se vizualizează ca formațiuni solide (79%), componentul solid a fibrom-tecoamelor se caracterizează ca izodensă sau ușor hipodensă comparativ cu miometrul în imaginile cu ponderea T1W și T2W [6, 10, 20]. În 57.7% cazuri se determină prezența ascitei, volumul căruia intraoperator a constituit de la 100 până la 400 ml [6].

Rezumând datele în diagnosticul fibrom-tecoamelor ovariene trebuie de menționat că după datele metodelor radiologice este destul de dificil de a le diferenția de formațiunile ovariene maligne și de fibromul uterin. Degenerarea chistică a tumorilor ovariene stromale, prezența ascitei și majorarea nivelului markerului oncologic CA 125 sunt factorii care determină stabilirea preoperatorie a diagnosticului de tumori ovariene maligne [7, 20, 23, 26]. Numai în studii unice este menționat că un diagnostic preoperator corect a fibrom-tecoamelor este posibil numai în 50-70% cazuri [7, 9].

În mod tradițional intervențiile chirurgicale în cazul tumorilor ovariene (inclusiv și fibrom-tecoamele) se efectuează prin abord laparotomic [5, 7], însă, actualmente s-a trasat tendința spre utilizarea pe scară largă a tehnologiilor laparoscopice [7, 11, 18]. În publicarea lui Cho YJ. și colab. (2013) este prezentată o serie din 97 paciente cu fibrom-tecoame ovariene în care cota parte a intervențiilor laparoscopice a constituit 70.1% și comparând rezultatele obținute la distanță, acestea sunt în tocmai comparabile cu cele efectuate prin laparotomie [7]. În cazul fibrom-tecoamelor la copii și adolescente se folosește în majoritatea cazurilor abordul laparotomic [12, 15-17].

Volumul tratamentului chirurgical în grupul fibrom-tecoamelor este destul de divers – de la tumorectomie cu păstrarea țesutului ovarian până la histerectomie cu anexe și factorul determinant în planarea volumului intervenției este vârsta pacientei și dorința de a păstra funcția fertilă [5, 7, 27]. Este unanim acceptată părerea, că tumorectomia cu păstrarea țesutului ovarian este necesar de efectuat la pacientele tinere, iar lărgirea volumului operator – la pacientele în postmenopauză [5]. Într-un șir de studii este dovedită necesitatea efectuării operațiilor ovaramenajante la pacientele în premenopauză [7, 27]. Cho YJ și colab. (2015) au efectuat operații ovaramenajante la 50 de paciente premenopauzale și au supravegheat recidivul fibrom-tecomei numai într-

un singur caz (2%) ce a permis autorilor de a considera justificată efectuarea tumorectomiilor în acest grup de vârstă [27].

Actualmente s-a trasat o tendință persistentă pentru lărgirea indicațiilor pentru efectuarea intervențiilor ovaramenajante în tumorile ovariene la copii și adolescente cu scopul păstrării funcției fertile [2, 4, 18, 21, 28-31]. În studiul lui Abid I. și colab. (2018) operațiile ovaramenajante au fost efectuate în 72.4% cazuri din formațiunile benigne și în 27.3% - în cele maligne și autorii au stabilit că factorii determinanți în efectuarea ovarectomiei sunt formațiunile maligne și dimensiunile mari a tumorii [4]. Totodată, într-un șir de studii frecvența ovarectomiilor în tumorile ovariene benigne la pacientele pediatrice atinge 36-54% cazuri [3, 29, 32]. Analiza datelor literaturii a demonstrat că în cazul fibrom-tecoamelor la pacientele pediatrice s-au efectuat două tipuri de intervenții: salpingoovarectomii [12, 14, 15] și tumorectomii cu păstrarea țesutului ovarian [11, 16, 17].

Din punct de vedere morfopatologic grupul fibrom-tecoamelor ovariene sunt tumori benigne [5]. Se deosebesc trei variante histopatologice: (1) fibrom; (2) tecom; și (3) fibrom celular (4) fibrom celular mitotic activ [5, 7, 10]. În studiul lui Cho YJ. și colab. (2013) din 97 de cazuri de tumori ovariene stromale, fibromul a fost diagnosticat în 77.3% cazuri, fibrotecomul – 21.7% și fibrom celular – 1% [7]. În grupul tumorilor stromale la pacientele pediatrice în majoritatea cazurilor sunt descrise fibroamele ovariene [11, 12, 17] și fibromele celulare mitotic active [15, 16]. La examenul imunohistochimic fibrom-tecoamele se caracterizau cu o expresie pronunțată la vimentin (76.9%), a-inhibin (30.8%), calretinin (23.1%) și colorație negativă la actina muscular netedă și proteina S-100 [6].

În cazuri extrem de rare (>2%) se întâlnesc tumori ovariene stromale maligne – fibrosarcome [8, 9, 18]. După datele Kurtmen BT. și colab. (2017) în literatura mondială de specialitate sunt descrise trei cazuri de fibrosarcom ovarian la copii și adolescente. În același timp, autorii prezintă un caz propriu de fibrosarcom ovarian gigant (23x18x12 cm) la o pacientă de 14 ani care a necesitat efectuarea extirpării tumorii și patru cure de chimioterapie combinată adjuvantă (protocolul Ewing's) în legătură cu prezența metastazelor în pulmonii [33]. Actualmente pentru diferențierea tumorilor ovariene fibroblastice se folosesc criteriile prezentate în tabelul 2.

Tabelul 2.

Caracteristica morfologică a tumorilor ovariene fibroblastice după Irving JA (2006) [34]

| Criteriile | FC | FCMA | FS |
|--|---------------|---------------|-----------|
| Atipie nucleară | mediu-moderat | mediu-moderat | pronunțat |
| Numărul mitozelor în 10 câmpuri de vedere la o mărire maximală a microscopului | ≤3 | ≥4 | ≥4 |
| Potențialul cursului clinic malign | jos | jos* | înalt |

FC – fibrom celular, FCMA – fibrom celular mitotic activ, FS- fibrosarcom, *riscul recidivării locale

Pronosticul în cazul fibrom-tecomelor este favorabil și recidivarea acestui grup de tumori se întâlnește destul de rar [5, 7, 8]. Așa, în studiul efectuat de Chen H. și colab. (2016) referitor la 55 de paciente după tratamentul chirurgical a tumorilor ovariene stromale, supravegheate pe o perioadă de la 3 până la 72 luni a demonstrate lipsa recidivelor [9]. În același timp, în acest grup de tumori la copii și adolescente informația este foarte restrânsă și numai în două cazuri este menționată lipsa recidivelor pe o durată de supravegheare de 12 luni [17] și 36 luni [15]. Totodată, ținând cont de părerea internațională a experților despre pronosticul favorabil în tumorile ovariene la pacientele pediatrice [1, 4, 18, 31, 32], trebuia de considerat rațional efectuarea operațiilor organamenajante pentru păstrarea maximală a funcției fertile.

Așa dar, în concluzie trebuie de menționat că tumorile ovariene stromale la copii și adolescente, ca și în populația adultă, prezintă neoplasme destul de rare. Diagnosticul preoperator corect a fibrom-tecomelor este deficil din cauza unor particularități: (a) degenerarea chistică în cazul dimensiunilor mari a tumorii; (b) posibila asociere cu ascita; (c) mărirea markerului oncologic CA 125. La pacientele tinere efectuarea operațiilor ovaramenajante trebuie considerate ca condiție principală pentru păstrarea funcției fertile fără un risc înalt de recidivare.

Bibliografie

- Taskinen S, Fagerholm R, Lohi J, Taskinen M. *Pediatric ovarian neoplastic tumors: incidence, age at presentation, tumor markers and outcome*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94(4):425-9.
- Zhang M, Jiang W, Li G, Xu C. *Ovarian masses in children and adolescents - an analysis of 521 clinical cases*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014;27(3):e73-7.
- Al Jama FE, Al Ghamdi AA, Gasim T, Al Dakheil SA, Rahman J, Rahman MS. *Ovarian tumors in children and adolescents--a clinical study of 52 patients in a university hospital*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(1):25-8.
- Abid I, Zouari M, Jallouli M, Sahli S, Bouden A, Ben Abdallah R, Trabelsi F, Jabloun A, Charieg A, Mrad C, Marzouki M, Mosbahi S, Ezzi A, Mootamri R, Hamzaoui M, Kaabar N, Jlidi S, Nouri A, Mhiri R. *Ovarian masses in pediatric patients: a multicenter study of 98 surgical cases in Tunisia*. Gynecol Endocrinol. 2018;34(3):243-247.
- Chechia A, Attia L, Temime RB, Makhlof T, Koubaa A. *Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas*. Am J Obstet Gynecol. 2008;199(5):473.e1-4.
- Wu B, Peng WJ, Gu YJ, Cheng YF, Mao J. *MRI diagnosis of ovarian fibrothecomas: tumour appearances and oestrogenic effect features*. Br J Radiol. 2014;87(1038):20130634.
- Cho YJ, Lee HS, Kim JM, Joo KY, Kim ML. *Clinical characteristics and surgical management options for ovarian fibroma/fibrothecoma: a study of 97 cases*. Gynecol Obstet Invest. 2013;76(3):182-7.
- Numanoglu C, Kuru O, Sakinci M, Akbayır O, Ulker V. *Ovarian fibroma/fibrothecoma: retrospective cohort study shows limited value of risk of malignancy index score*. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2013;53(3):287-92.
- Chen H, Liu Y, Shen LF, Jiang MJ, Yang ZF, Fang GP. *Ovarian thecoma-fibroma groups: clinical and sonographic features with pathological comparison*. J Ovarian Res. 2016;9(1):81.
- Chen J, Wang J, Chen X, Wang Y, Wang Z, Li D. *Computed tomography and magnetic resonance imaging features of ovarian fibrothecoma*. Oncol Lett. 2017;14(1):1172-1178.
- Ball A, Wenning J, Van Eyk N. *Ovarian fibromas in pediatric patients with basal cell nevus (Gorlin) syndrome*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2011;24(1):e5-7.
- Fremed MA, Levin TL, Sun KY, Weiser DA. *Ovary preservation in the treatment of childhood Meigs syndrome*. Pediatr Blood Cancer. 2015;62(11):2011-4.
- Mişina A., Madan D., Mişin I. *Fibrothecom ovarian la adolescență*. Archives of the Balkan Medical Union. 2014; 49(1, suppl.):115-117.
- Sood N, Nigam JS, Goyal G, Ranjan R. *Virilizing ovarian fibrothecoma with minor sex cord elements in a 13 year old girl: a rare case*. Pediatr Rep. 2014;6(3):5447.
- Monteiro SB, Costa A, Paiva V. *Mitotically active cellular ovarian fibroma with Meigs' syndrome and elevated CA-125: towards fertility preservation*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2012;25(5):e107-9.
- Iwasaki K, Matsushita H, Murakami H, Watanabe K, Wakatsuki A. *Meigs syndrome superimposed on Gorlin syndrome in a 14-year-old girl*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29(5):e75-e77.
- Sugiyama A, Urushihara N, Fukumoto K, Fukuzawa H, Nagae H, Watanabe K, Mitsunaga M, Hasegawa S, Koyama M. *Ovarian fibroma with marked ascites and elevated serum levels of CA-125 in a young girl*. J Pediatr Surg. 2011;46(5):1001-4.
- Spinelli C, Pucci V, Strambi S, Piccolo RL, Martin A, Messineo A. *Treatment of ovarian lesions in children and adolescents: a retrospective study of 130 cases*. Pediatr Hematol Oncol. 2015;32(3):199-206.
- Zhang Z, Wu Y, Gao J. *CT diagnosis in the thecoma-fibroma group of the ovarian stromal tumors*. Cell Biochem Biophys. 2015;71(2):937-43.
- Yen P, Khong K, Lamba R, Corwin MT, Gerscovich EO. *Ovarian fibromas and fibrothecomas: sonographic correlation with computed tomography and magnetic resonance imaging: a 5-year single-institution experience*. J Ultrasound Med. 2013;32(1):13-8.
- Kelleher CM, Goldstein AM. *Adnexal masses in children and adolescents*. Clin Obstet Gynecol. 2015;58(1):76-92.

22. Jeoung HY, Choi HS, Lim YS, Lee MY, Kim SA, Han SJ, Ahn TG, Choi SJ. *The efficacy of sonographic morphology indexing and serum CA-125 for preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors in patients after operation with ovarian tumors.* J Gynecol Oncol. 2008;19(4):229-35.
23. Köse M, Çelik F, Kayman Köse S, Ariöz DT, Yavas BD. *Very rare cause of hemoperitoneum: Ovarian fibroma.* J Obstet Gynaecol. 2017;37(1):125-126.
24. Hogan ME, Andreotti R. *Ovarian fibroma presenting with Meigs syndrome.* Ultrasound Q. 2015;31(3):215-8.
25. Markowska J, Madry R, Kasprzak B, Jaszczyńska-Nowinka K, Gryczka R, Marszalek A. *A case of a 20-kg fibrothecoma.* Clin Exp Obstet Gynecol. 2017;44(2):275-276.
26. Chan WY, Chang CY, Yuan CC, Chen PH. *Correlation of ovarian fibroma with elevated serum CA-125.* Taiwan J Obstet Gynecol. 2014;53(1):95-6.
27. Cho YJ, Lee HS, Kim JM, Lee SY, Song T, Seong SJ, Kim ML. *Ovarian-sparing local mass excision for ovarian fibroma/fibrothecoma in premenopausal women.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2015;185:78-82.
28. Gonzalez DO, Minneci PC, Deans KJ. *Management of benign ovarian lesions in girls: a trend toward fewer oophorectomies.* Curr Opin Obstet Gynecol. 2017;29(5):289-294.
29. Kapp DS, Rosenfeld EB, Chan JE, Chan JK. *Factors associated with oophorectomy in children with benign ovarian masses.* Int J Gynaecol Obstet. 2017;138(3):356-357.
30. Stanković ZB, Sedlecky K, Savić D, Lukač BJ, Mažibrada I, Perovic S. *Ovarian preservation from tumors and torsions in girls: prospective diagnostic study.* J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(3):405-412.
31. Paptic JC, Finnell SM, Slaven JE, Billmire DF, Rescorla FJ, Leys CM. *Predictors of ovarian malignancy in children: overcoming clinical barriers of ovarian preservation.* J Pediatr Surg. 2014;49(1):144-7; discussion 147-8.
32. Hermans AJ, Kluivers KB, Wijnen MH, Bulten J, Massuger LF, Coppus SF. *Diagnosis and treatment of adnexal masses in children and adolescents.* Obstet Gynecol. 2015;125(3):611-5.
33. Kurtmen BT, Dokumcu Z, Divarci E, Serin G, Ergun O, Ozok G, Celik A. *Primary ovarian fibrosarcoma-an unusual tumor in an adolescent: case report and review of the pediatric literature.* J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(6):655-658.
34. Irving JA, Alkushi A, Young RH, Clement PB. *Cellular fibromas of the ovary: a study of 75 cases including 40 mitotically active tumors emphasizing their distinction from fibrosarcoma.* Am J Surg Pathol. 2006;30(8):929-38.

© Feghiu Gheorghe

Feghiu Gheorghe
TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL PROLAPSULUI GENITAL
IMSP Spitalul Clinic Municipal "Sfântul Arhanghel Mihail", Secția ginecologie.

SUMMARY

SURGICAL TREATMENT OF GENITAL PROLAPSE.

The study has been done on a sample of 1195 patients aged from 26 to 85 years, hospitalized and operated in the gynaecology department of the Public Medical-Sanitary Institution Clinic Municipal Hospital " Saint Archangel Michael" from 2005 to 2018 with diagnosis : "Genital prolapse".

Patients from urban area – 910 / 76%, and rural area – 285 / 24%, of fertile age – 242 / 21%, menopausal – 953 / 80%. Treatment methods was vaginal intervention. The selection of surgical procedure was made according to patients age and prolapse severity. Anterior colporrhaphy with colpoperineorrhaphy -460, Manchester operation – 507, total vaginal hysterectomy with anterior and colpoperineorrhaphy – 155, median colporrhaphy by the Neugabauer Lefort method – 42, transvaginal suspension of vaginal done to the aponeurosis of right abdominals – 38.

At 3 years after intervention, there have been examined 873 patients (73%) the evaluation of post-operation results has shown:

- 1) Anterior colporrhaphy with colpoperineorrhaphy had efficiency in 92% ;*
- 2) Manchester operation had efficiency in 88% ;*

3) Total vaginal hysterectomy with anterior colporrhaphy and colpoperineorrhaphy (n = 155) reponnds in 17 cases, reintervention in 9 patients with intervention efficiency in 89% ;

4) Median colporrhaphy after Neugabauer-Lefort (n=42) transvaginal suspension of vaginal dome to right abdominal aponevrose (n = 38) without relapse of surgical treatment of genital prolapse by application of vaginal procedures has shown high efficiency.

Cuvinte cheie: prolaps genital, procedeu chirurgical, incontinență urinară.

Întroducere: Prolapsul genital este o afecțiune permanent discutată de mulți cercetători la diverse congrese și conferințe. Cu toate progresele făcute de studiul fundamental asupra structurii anatomice implicate în conținerea organelor pelvici și a mecanismelor de asigurare a continenței urinare la femei, etiologia prolapsului genital și a incontinenței urinare (IUE) pînă în prezent au rămas incomplet elucidate [1;3;4;6] Traumatismul obstetrical al diafragmei pelviene este factorul determinant în evoluția prolapsului genital și a incontinenței urinare de efort (IUE) [3;5;6;7;9] Insuficiența congenitală a elementelor de susținere și fixare uterului, deficiențele hormonale, vîrsta, bolile cronice, intervențiile chirurgicale, scăderea elasticității țesutului conjunctiv și elastic sunt factori de risc în etiopatogenia prolapsului genital o dovadă a celor menționate fiind cazuistica prolapsului genital la femeile nulipare [3;5;9].

Această patologie este depistată la fiecare a 5-7 pacientă care se adresează medicului ginecolog constituint 47% la femeile tinere [4;8]. Tratamentul prolapsului genital în majoritatea cazurilor este cel chirurgical, selectarea metodei de tratament se face în dependență de vîrsta pacientei, gradul de severitate, dorința de a-și menține fertilitatea și viața sexuală. Pînă în prezent au fost inventate peste 500 de procedee de corecție chirurgicală a prolapsului genital.

Prolapsul genital și incontinența urinară este o asociere frecvent întîlnită [3;6;7]. Tratamentul chirurgical al incontinenței urinare la pacientele cu prolaps genital trebuie efectuat concomitent cu intervențiile de corecție chirurgicală a prolapsului. Selectarea procedurii chirurgicale al incontinenței urinare la pacientele cu prolaps este determinate de tipul de incontinență [6;7;9] Conform teoriei integrative apariția IUE este determinată de modificările patogenice care apar din diverse cauze, în elasticitatea și dispoziția spațială a vaginului, astfel încât apare ca un corolar al modificărilor de statică pelvică și nu o entitate de sine stătătoare [4].

Obiective :

1. Studiul cazurilor de prolaps genital prin aplicarea de procedee vaginale (colporafia anterioară și colpoperineomiorfia, operația de la Manchester, histerectomia vaginală totală cu colporafie anterioară și colpoperineomiorrafie, colporafia mediană Neugebauer Lefort, suspensia transvaginală a bontului vaginal la aponevroza dreptilor abdominali).

2. Efecientă în timp a procedeeilor.

Material și metode: Studiul a fost realizat pe un eșantion de 1195 paciente cu vîrsta între 26 și 85 ani, spitalizate și operate în secția ginecologie a Instituției Medico Sanitare Publice Spitalul Clinic Municipal "Sfântul Arhanghel Mihail" între anii 2004 și 2018 cu diagnosticul : prolaps genital. Mediul de proveniență: urban 910 (76%) și rural 285 (24%). Din punctul de vedere al parității 249 (21%) au fost primipare și 946 (79%) au avut 2 și mai multe nașteri în antecedente, 242(20%) paciente de vîrstă fertilă și 953 (80%) de vîrstă menopauzală.

Diagnosticul clinic a fost stabilit în baza acuzelor,examenului obiectiv general și ginecologic, investigațiilor de laborator și instrumentale specifice. Cele mai frecvente acuze au fost: durerea vaginală, perineală și lombară, senzația de podabare a unei formațiuni prin vagin, observarea și palparea acesteia, senzația de presiune și durere abdominală, incontinență urinară, creșterea frecvenței micțiunilor, senzația de evacuare incompletă a urinei, retenție urinară, discomfort de defecație, constipație.

Clasificarea prolapsului genital după standardele adoptate de Societatea Internațională de Continența 1996 [1]. Prolapsul genital gradul II a fost stabilit la 440 paciente, gradul III la 520 și gradul IV la 235. Selectarea procedurii chirurgicale s-a efectuat în conformitate cu vîrsta și gradul de severitate a prolapsului.

Procedeele chirurgicale aplicate:

- 1) Colporafia anterioară și colpoperineomiorfia 460
- 2) Operația de la Manchester 500
- 3) Histerectomia vaginală totală cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfia 155
- 4) Colporafia mediană Neugebauer Lefort 42
- 5) Suspensia transvaginală a bontului vaginal la aponevroza dreptilor abdominali 38

La 390 (32,6%) paciente prolapsul genital a fost asociat cu incontinență urinală de efort. Concomitent cu corecțiile chirurgicale a prolapsului genital a fost efectuat procedee de restabilire a continenței urinale: procedeele Stoeckel și Kelly 148 ; Procedeele de suspensie a colului vezical (Pereyra ,Gittes, Raz ș.a.) 83, procedee de tip "Sling" pubouretral cu plasă din polipropilenă 159.

Pregătirea preoperatorie a avut scopul de evitare a complicațiilor intra și postoperatorii. Pacientele au fost informate despre rezultatul examinărilor clinice și paraclinice, decizia de a fi operate, intervenția care urmează a fi efectuată, consecințele și complicațiile intervenției, semnarea consemnamentului pacientelor pentru intervenția propusă. Preoperator la pacientele în menopauză au fost utilizate supozitoare sau cremă

vaginală cu estrogeni (supozitoare oestriol, oestrogel cremă pentru prepararea vaginului atrofic timp de 5-6 săptămâni). S-a efectuat prelucrarea vaginului cu anti-septice (soluție furacilină 1/5000 , betadină 10%) seara și dimineața înainte de intervenție s-a efectuat evacuarea tubului digestiv de materiale fecale, s-au administrat remedii sedetative (diazepam 10mg; xanax 15mg) și desensibilizante(dimidrol 0.01mg).

Toate pacientele au fost operate sub anestezie generală. Timpul de desfășurare a intervențiilor de la 35-90min. Prolungirea duratei operațiilor a fost determinată de o asociere a procedeelor de restabilire a continenței la intervențiile de corecție chirurgicală a prolapsului (histerectomie vaginală: totală cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfia , operația de la Manchester).

Conduita postoperatorie. În toate cazurile după intervenția chirurgicală s-au administrat antibiotice intramuscular 5zile (cefazolina 1g 2ori pe zi), analgetice (sol.morfină 1%-1md, intramuscular 2-3 zile , soluție analgină 50% 2ml intra muscular 3-4 zile) , remedii antitrombotice (fraxiparină 0.3mg , subcutanat 5 zile sau clexan 0.4mg subcutanat 5 zile, aspirină 0.325mg 1 tabletă 2 ori pe zi – 10 zile), gimnastică curativă cu ridicarea din pat în 24 ore de la intervenție, tratament local cu antiseptice. Sondă vezicală Folley nr 18-20 după Scharier pentru 72 ore. Firele de pe tegumentul perineal au fost extrase în a șasea zi a perioadei postoperatorii.

Complicațiile postoperatorii: cea mai frecventă complicație a fost tulburările de micțiune, înregistrate la 84 paciente. Reinstalarea repetată de catetere la 36 paciente. În 5 cazuri a fost necesară secționarea fixului de fixare al "Slingului" după 14 zile, reinstalându-se micțiunile. La 6 paciente după histerectomia vaginală totală au fost înregistrate hematoame subvezicale, care s-au drenat prin vagin, hemoragii vaginale la 10 paciente, rezolvate prin aplicarea de suturi pe mucoasa vaginală.

Rezultatele și discuții: Pacientele au fost examinate în cadrul controalelor la o lună, 3 luni, 6 luni , 1 an , 2 ani și 3 ani după intervenție.

La 3ani după operație au fost examinate 873 (73%) paciente.

1) Pacientele cu gradul II de prolaps genital, metoda de tratament colporafia anterioara cu colpoperineomiorfie (n=460) au fost înregistrate recidive la 37 paciente; gradul I de prolaps, reintervenții nu au necesitat, eficiența procedeeului 92%.

2) Pacientele cu gradul III de prolaps genital metoda de tratament operația de la Manchester (n=500), recidive de prolaps la 60(12%) paciente, reintervenții în 15 cazuri, eficiența 88%.

3) Paciente cu prolaps genital gradul IV (n=235), metoda de tratament histerctomie vaginală totală, cu colporafie anterioară și colpoperineomiorfia (n=155). Recidive la 17 paciente, reintervenții în 9 cazuri (hernie de Douglas) eficiența procedeeului 89%.

4) Colporafia mediană după Neugebauer Lafort (n= 42) și suspensia transvaginală a bontului vaginal la aponevroza dreptilor abdominali (n=38) fără recidive de prolaps.

Concluzii:

1) Estimarea rezultatelor tratamentului chirurgical a prolapsului genital prin aplicarea de procedee vaginale a demonstrat o eficiență înaltă

2) Selectarea corectă a pacientelor și aplicarea metodei de tratament în dependență de gradul de severitate, au permis obținerea de rezultate bune și complicații minime.

Bibliografia

1. Barbulea – Răducea E. Te standartization of termynologi of female pelvic organ prolapse and floor dysfunction (POP –Q) Ro. Urogin, 2003, no. 1 / 2 (1) , p.19-38.

2. Brătilă, P., Nicodin,O., Niculescu, N., Ursuleanu, A. Anatomia chirurgicală a pelvisului. Editura "Carol Davila", Bucuresti , 2002.

3. Feghiu Gh. Rezultatele de tratament ale prolapsului genital feminin prin aplicare de procedee vaginale. În materialele Conferinței Științifico-practice, IMSP SCM " Sfântul Arhanghel Mihail" "55 ani de asistență medicală în Republica Moldova Chișinău, 2006, p. 231 – 238.

4. Handa, V.L. Panu, H.K., Siddique, S., Gutman,R., Van Rooyen, J., Cundoff, G.W Arhitectural Differences in the Bony pelvis of women with and without Pelvic disorders. J.Obstet Gynecol 2003, no 102, P.1283-1290.

5. Jacoby,B.E. Prolapsus uterini a nulipara. Amer. J.Obstet Gynec., 1949,57.p 757-760.

6. Буянова,М.Н, Смольнова, Е.Ю., Иоселиани, М., Кулаков, В.И. К патогенезу опущения и выпадения внутренних половых органов, Вестник Росс. Асоц. акуш гинек, 1998, nr.1, с 77-79.

7. Коршунов, М.Ю, Сазыкина , М.Ю., Сазыкина, Е.И. Пролапс тазовых органов у женщин. (СТ- ПБ) 2003, Из-во Н.Л., с,14.

8. Седнев, О.В. Анализ опыта хирургической коррекции пролапса гениталий, проведенном в Калининградском областном центре эндовидео-хирургии. Журнал Акуш. Иженск болезней. ТОМ LII, выпуск 3,2003,с 38-41.

9. Смольнова Т.Ю, Савельев С .В, Титченко Л.И и др. Пролапс гениталий следствие травматических родов или генерализованной дисплазии соединительной ткани. Акуш и гинек. 2001, №4.

Liliana Profire

IMPACTUL HIPOTIROIDIEI MATERNE ASUPRA SARCINII ȘI NAȘTERII

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedră Obstetrică Ginecologie nr.1

SUMMARY

THE IMPACT OF MATERIAL HIPOTIROIDY ON TASKS AND BIRTH

The diseases of thyroid gland associated with hypothyroidism are most commonly met in pregnant women and vary between 2,5 and 11%. The hypothyroidism of autoimmune origin (diagnosed preconceptively) is the most common cause of primary hypothyroidism in pregnant women in the study 83% (34), $p < 0,0001$, the hormonal function of the thyroid gland of whom shows low hormonal status with subclinical evolution of autoimmune thyroiditis.

Premature birth, spontaneous abortion, anemia are complications of pregnancy and dynamic dystocia (primary/secondary), hypotonic haemorrhages are frequent labor complications and postpartum complications in hypothyroid pregnant women in the research group, $p < 0,05$.

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ ГИПОТИРЕОЗА НА БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ.

Гипотиреоз – наиболее частое заболевание щитовидной железы во время беременности, встречающееся у 2,5-11% пациенток. Аутоиммунный тиреоидит (до беременности) явился наиболее частой причиной первичного гипотиреоза у беременных женщин, включённых в исследование – 83% (34), $p < 0,0001$. На аутоиммунный тиреоидит субклинического течения указывает низкий гормональный статус щитовидной железы ($fT_4 - 13,76 \pm 1,34$ пмоль/л; $anti-TPO - 86,47 \pm 30,05$ МЕ/мл). Осложнениями во время беременности явились: преждевременные роды, спонтанные аборт, анемия, первичная/вторичная динамические дистоции, гипотонические кровотечения – наиболее частые осложнения родов и послеродового периода у пациенток с гипотиреозом из основной группы, $p < 0,05$.

Cuvinte cheie: sarcină, hipotiroidie, deficiență de iod, tiroidită autoimună

Actualitatea problemei. Maladiile glandei tiroide rămân o problemă majoră a sănătății în toată lumea. În prezent, în Republica Moldova, maladiile glandei tiroide se plasează pe locul 2 ca frecvență printre afecțiunile endocrine, cedând doar diabetului zaharat. Dintre patologiile glandei tiroide, cele asociate cu hipotiroidism sunt cel mai frecvent întâlnite la gravide, și variază între 2,5 și 11% [1;3]. Frecvența înaltă a hipotiroidismului este determinată la gravidele care provin din zone geografice cu deficiență de I_2 și carență a aportului de I_2 în organism prin alte mijloace (produse alimentare, suplimente de I_2) și de cauză autoimună (40%) la gravidele cu aport suficient de I_2 .

Până la debutul funcționării autonome a glandei tiroide, dezvoltarea fătului este dependentă de transferul placentar al hormonilor tiroidieni materni, care asigură și susțin dezvoltarea sistemului nervos și a altor sisteme de organe ale embrionului în perioada de embriogeneză. Prin urmare, hipotiroidismul matern din termenul precoce de gestație determină scăderea disponibilității hormonilor tiroidieni la etapa inițială de dezvoltare a creierului fetal, fapt ce se asociază cu creșterea ratei avorturilor spontane, decesul fetal,

dezvoltarea neuropsihică defectuoasă a fătului, cu malformații congenitale și cu creșterea mortalității perinatale.

Scopul studiului: determinarea complicațiilor în sarcină, naștere și perioada post-partum în hipotiroidie maternă.

Material și metode: Studiul prezent s-a efectuat timp de 2 ani (01.01.2016-31.12.2017); este un studiu analitic, tip caz-control. Cercetarea s-a efectuat pe un lot constituit din 82 de gravide cu hipotiroidism preexistent și curent în sarcină, internate în IMSP MM nr.2, Chișinău.

Criterii de includere a pacientelor în studiu:

- diagnostic clinic de hipotiroidie stabilit de medicul endocrinolog, medicul de familie, obstetrician-ginecolog;

- profil hormonal al glandei tiroide (hormon stimulator al tiroidei (HST), fracția liberă a tiroxinei (fT_4), anticorpi tireoperoxidază (anti-TPO);

- gravidele internate cel puțin o dată în secția terapiei sarcinii, care au născut ulterior în cadrul acestor instituții medicale.

Pentru realizarea studiului a fost elaborat un chestionar ce a inclus parametrii clinici, paraclinici și instrumentale de diagnostic (anamneza obstetricală și

ginecologică; teste biochimice ale funcției hormonale a glandei tiroide – HST, fT₄, anti-TPO; anamneza obstetricală curentă (evoluția sarcinii și nașterii, starea nou-născutului).

Calculul volumului eșantionului din studiu s-a efectuat reieșind din rata complicațiilor materne și fetale (în conformitate cu datele literaturii de specialitate) în hipotiroidismul matern, ce constituie 15%, prin aplicarea formulei într-un studiu caz-control:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) \times P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \quad (1)$$

unde:

P₀ - proporția complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii la gravidele cu hipotiroidie (în conformitate cu datele bibliografice, P₀=0.15).

P₁ - proporția complicațiilor în timpul sarcinii și nașterii la gravidele cu hipotiroidie în lotul de cercetare, apreciată prin următoarea formula: P₁ = P₀RP / [1 + P₀(RP - 1)], unde RP se specifică de cercetător și este egal cu 3.

$$P_1 = P_0RP / [1 + P_0(RP - 1)] = 0.35 \quad (2)$$

$$P = (P_0 + P_1)/2 = 0.25 \quad (3)$$

Z_α – valoare tabelară, când „α” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul Z_α = 1.96

Z_β – valoare tabelară, când „β” – puterea statistică a comparației este de 80.0, atunci coeficientul Z_β = 0.84

f - proporția subiecților care pot să abandoneze studiul din motive diferite

$$q = 1/(1-f), f = 1,0\% (0,1). \quad (4)$$

După introducerea valorilor în formula de calcul a volumului eșantionului, lotul de cercetare obținut a constituit 41 paciente:

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 0.25 \times 0.75}{(0.15 - 0.35)^2} = 41 \quad (5)$$

Lotul general de studiu a fost constituit din 82 gravide, divizate în două subloturi:

- lotul I (de cercetare), 41 gravide cu hipotiroidie primară diagnosticată până la sarcină și care urmau tratament de substituție cu levotiroxină;

- lotul II (de control), 41 gravide cu funcție normală a glandei tiroide.

Pentru crearea și administrarea bazelor de date a fost utilizat programul Excel 2010, iar pentru calcularea datelor statistice - programul MEDCALC.

Rezultate și discuții. Pacientele din studiu au avut vârsta cuprinsă între 18 și 35 de ani. În conformitate cu diagnosticul clinic stabilit (în baza testelor hormonale ale glandei tiroide - HST, fT₄ și anti-TPO) până la concepție, 41 gravide din lotul de cercetare au fost diagnosticate cu hipotiroidie primară și urmau tratament de substituție hormonală tiroidiană cu levotiroxină (tab.1). Alte 41 gravide incluse în lotul de control aveau funcție normală a glandei tiroide (tab.1). Dintre gravidele lotului de cercetare - 92,68% (38) au fost diagnosticate cu hipotiroidism subclinic și 7,32% (3) cu hipotiroidism manifest (tab.1). În urma testării anticorpilor tireoperoxidază (anti-TPO), a fost determinat hipotiroidismul de origine autoimună la gravidele lotului de cercetare (cu hipotiroidie), anti-TPO fiind marcați pozitivi la 82,9% (34) din ele, (p<0,0001).

Tabelul 1.

Rezultatele testelor funcționale ale glandei tiroide (până la concepție) la gravidele din studiu

| Parametri biochimici ai funcției glandei tiroide | Lotul de cercetare (n=41) | | Lotul de control (n=41) |
|--|--------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | Hipotiroidism subclinic (n=38) | Hipotiroidism manifest (n=3) | |
| HST μUI/mL | 5,43±1,21 | 6,89±0,37 | 0,74±0,42 |
| fT ₄ pmol/L | 13,76±1,34 | 4,8±0,33 | 14,75±1,95 |
| anti-TPO UI/ml | 86,47±30,05 | 91,66±10,44 | - |

Notă: valori normale HST = 0,35-4,1 μUI/mL; valori normale fT₄ = 9,63-17 pmol/L; valori normale anti TPO - <34 UI/ml

Analiza datelor din chestionar ce se referă la antecedentele obstetricale și ginecologice a evidențiat o anamneză complicată la gravidele cu hipotiroidie (p<0,0001): infertilitate primară, avort spontan, naștere prematură, mortalitate antenatală a fătului (figura 1).

În scopul realizării studiului a fost analizată și anamneza evoluției sarcinii, nașterii, perioadei postpartum la gravidele din studiu, inclusiv a adaosului masei ponderale a gravidei, tensiunii arteriale, parametrilor de laborator – analiza generală a sângelui (Hb, eritrocite, hematocrit). Astfel, la gravidele din lotul de cercetare s-a constatat mai frecvent anemie feriprivă 24,39% (10), adaos ponderal patologic – 24,39% (10),

Anamneza ginecologică și obstetrică %

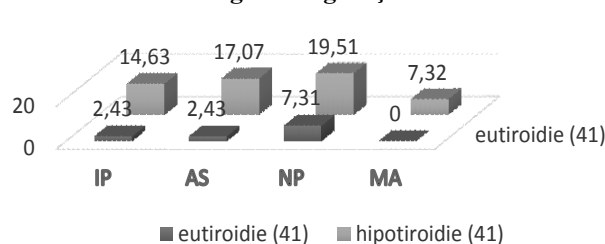


Figura 1. Repartizarea gravidelor în funcție de anamneza ginecologică și obstetrică

Notă: IP–infertilitate primară, AS–avort spontan, NP–naștere prematură, MA–mortalitate antenatală a fătului.

hipertensiune arterială gestațională 21,95% (9), diabet gestațional, pericol de întrerupere a sarcinii în diferite termene de gestație 9,76% (4) (figura 2). În conformitate cu datele literaturii de specialitate, anemia este o consecință frecvent întâlnită la gravidele cu hipotiroidie (40%). Este cunoscut faptul, că hormonii tiroidieni stimulează secreția de eritropoietină, responsabilă de controlul sintezei eritrocitelor, iar hipotiroidemia conduce la anemia. Rezultatele studiului nostru nu sunt semnificative statistic (OR=1,88; CI95%=0,61-5,77; p=0,26) în ceea ce privește frecvența anemiei feriprive în lotul de cercetare, deoarece toate gravidele acestui lot se aflau de o perioadă îndelungată la THS cu levotiroxină.

Existența unei conexiuni a hipotiroidismului cu obezitatea și cu adaosul ponderal patologic în timpul sarcinii este descrisă în literatura de specialitate [9], ceea ce nu am constatat noi în cadrul studiului realizat (OR=1,88; CI95%=0,61-5,77; p=0,26).

În ceea ce privește incidența sporită a hipertensiunii gestaționale la gravidele cu hipotiroidism [2;5;6], ea nu s-a confirmat statistic în studiul nostru, fiind valabilă aceeași explicație, precum că majoritatea gravidelor din studiu au fost diagnosticate cu hipotiroidism subclinic și urmau THS cu levotiroxină.

În scopul determinării evoluției nașterii la gravidele cu hipotiroidism din studiu am supus analizei termenul gestațional la momentul declanșării travaliului, modalitatea realizării nașterii și complicațiile apărute pe parcursul travaliului. Astfel, 24,4% (10) din gravidele cu hipotiroidie au născut prematur (35±2 s.a.), hipotiroidismul matern constituind un factor de risc de naștere prematură (OR=4,08; CI 95%=1,03-1,61; p<0,05). Potrivit unei noi cercetări prezentată în 2016 la reuniunea anuală a Asociației Americane a glandei tiroide, gravidele cu hipotiroidism subclinic au rata nașterii premature de peste 50% versus gravidele cu funcție normală a tiroidei [1;8].

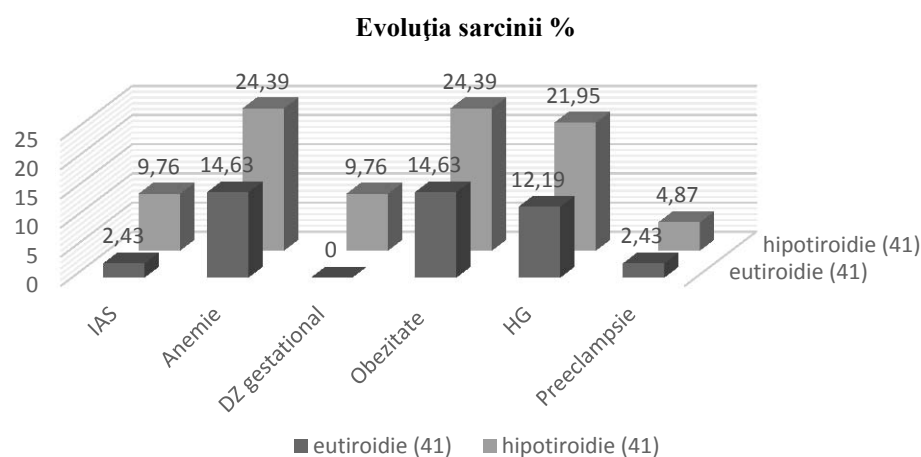


Figura 2. Reprezentarea grafică a complicațiilor sarcinii la gravidele din studiu
Notă: IAS – iminență de avort spontan, DZ – diabet zaharat, HG – hipertensiune gestațională.

Realizarea nașterii prin operație cezariană a fost mai frecventă în grupul lotului de cercetare – 39,0% (16), p>0,05. Indicații pentru operația cezariană la gravidele cu hipotiroidie au fost distocia de dinamică primară și secundară – 68,8% (11), cu/fără stimulare cu oxitocină, preeclampsia – 12,5% (2), suferință fetală – 18,8% (3).

De menționat că nașteri posttermen pe cale vaginală în lotul de cercetare nu s-au determinat, fapt explicat prin aplicarea măsurilor tempestive de maturizare a colului uterin (după 41 s.a.) cu declanșare ulterioară a travaliului cu misoprostol (conform protocoalelor instituționale) la 53% (16).

În post-partum am analizat volumul pierderii de sânge în perioada de lăuzie imediată (tab.2)

Astfel, conform rezultatelor indicate în tabelul 3, hemoragia post-partum în volum de 501-1000 ml s-a constatat la 11 lăuze (26,8%). În conformitate cu rezultatele obținute, hipotiroidia este un factor de risc în apariția hemoragiei în post-partum (OR=3,39; CI 95%= 0,97-1,17; p<0,05).

Tabelul 2.

Volumul pierderii de sânge la lăuzele din studiu

| Volumul pierderilor de sânge (ml) | Lot de cercetare | | Lot de control | |
|-----------------------------------|------------------|-------|----------------|-------|
| | N=41 | % | N=41 | % |
| ≤500 | 30 | 73.17 | 37 | 90.24 |
| 501-1000 | 11 | 26.83 | 4 | 9.76 |
| >1000 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Hipotiroidismul poate cauza hipotonie și hipocontractilitate prin dereglarea transmiterii influxului nervos; dereglări hidroelectrolitice, ce vor cauza afectarea interacțiunii dintre actină și miozină cu ulterioară disfuncție miometrială: scade K și Mg intracelular, ca urmare a acidozei metabolice și astfel contractia este îngreuiată; scade Ca și se perturbă echilibrul lui cu P, bicarbonatul și ionii de H; pe de altă parte, acidoza metabolică modifică și distribuția extracelulară a Na, Ca, Mg și K, influențând astfel negativ contractilitatea

prin scăderea potențialului de membrană, care duce la o contracție insuficientă [1;7; 8].

Concluzii

1. Hipotiroidia de origine autoimună (diagnosticată preconcepțional) este cea mai frecventă cauză a hipotiroidiei primare la gravidele din studiu – 83% (34), $p < 0,0001$.

2. Funcția hormonală a glandei tiroide la gravidele din studiu este determinată de statutul hormonal redus cu evoluția subclinică a tiroidei autoimune ($fT_4 - 13,76 \pm 1,34$ pmol/L; anti-TPO - $86,47 \pm 30,05$ UI/ml).

3. Cele mai frecvente complicații ale sarcinii la gravidele din lotul de cercetare sunt nașterea prematură (19,5%; CI 95%=0,75-1,25; $p < 0,05$), avortul spontan (17,1%; CI 95%=0,96-7,032; $p < 0,05$), anemia.

4. Distociile de dinamică primară/secundară, hemoragiile hipotonice sunt complicațiile cele mai frecvente ale travaliului și perioadei post-partum la gravidele cu hipotiroidie, $p < 0,05$.

Bibliografie

1. **Alexander Erik K., Pierce Elizabeth N., Brent Gregory A.** et all. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. In: *Thyroid*. 2017. 27 (3), p.315-389.

2. **Blumenthal Norman J., Eastman Creswell J.** Beneficial Effects on Pregnancy Outcomes of Thyroid Hormone Replacement for Subclinical Hypothyroidism. In: *Journal of Thyroid Research*. 2017. Vol.2, p.7.

3. **Carney Leo A., Quinlan Jeff D. West Janet M.** Thyroid Disease in Pregnancy. In: *Am Fam Physician*. Feb 2014. 89 (4), p. 273-278.

4. **Casey B.M., Thom E.A., Peaceman A.M.** et all. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. In: *The New England Journal of Medicine*. 2017. 376 (9), p.815-825.

5. **De Groot L., Abalovich M., Alexander Erik K.** et all. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012. nr. 97 (8), p. 2543–2565.

6. **Jonklass J., Antonio C., Bianco Andrew J. Bauer et all.** Guidelines for the treatment of hypothyroidism: Prepared by the American thyroid association task force on thyroid hormone replacement. In: *Thyroid*. 2014. nr. 24 (12), p.1670-175.

7. **Negro R., Mestman J.H.** Thyroid disease in pregnancy. In: *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. December 2011. nr. 25(6), p. 927-943.

8. **Smith A., Eccles-Smith J., D'Emden M., Lust K.** Thyroid disorders in pregnancy and postpartum. In: *Australian Prescriber*. 2017. nr.40(6), p. 214-219.

© V. Bodnar, Ludmila Ețco, V. Pădure, Victoria Cojocari

V. Bodnar^{1,3}, Ludmila Ețco^{1,2}, V. Pădure¹, Victoria Cojocari²

ALGIILE PELVINE CRONICE LA FEMEIE: CONSIDERAȚII DIAGNOSTICE ȘI TERAPEUTICE

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

³ Spitalul Municipal Sighetu Marmației, România

SUMMARY

CHRONIC PELVIC PAIN IN WOMEN: DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC CONSIDERATIONS

Key words: chronic pelvic pain, antioxidant therapeutic complex

Chronic pelvic pain presents a global problem that affects women of all ages. Women with chronic pelvic pain report a lower quality of life with high rates of functional impairment, psychosocial stress and sexual dysfunction. Purpose of the research: Estimate immediate clinical and paraclinical outcomes up to 5 years in patients with chronic pelvic algia genitalia to establish the efficacy of medical conduct by the alternative method.

Materials and methods: *to achieve the aim of the proposed study, we analyzed 232 women with the diagnosis of „Gynecological pelvic pain” divided into 2 groups: the basic group (A) - 118 patients with chronic pelvic pain with the paracervical application of an antioxidant complex, proposed by the author; control group (B) - 115 patients with classical treatment of this pain syndrome.*

Results: *After the differential treatment in the baseline group, we had $97,5 \pm 1,4\%$ cases of pain disappearance, while in the control group the pain disappeared only at $17,4 \pm 3,5\%$ ($p < 0,01$). The total disappearance of discomfort is recor-*

ded in $83,9 \pm 2,9\%$ case. In the baseline group, the symptoms of inflammation disappear in $96,6 \pm 1,7\%$ cases, and the total disappearance of discomfort is recorded in $83,9 \pm 2,9\%$ cases, while in the comparison group they disappear only in $16,5 \pm 3,4\%$ and $7,0 \pm 2,4\%$ of cases concomitantly ($p < 0.001$). More than 7 days after the treatment, the average level of antioxidants in the baseline group is significantly higher, while in the comparison group it remains at the initial level.

РЕЗЮМЕ

ХРОНИЧЕСКИЕ ТАЗОВЫЕ БОЛИ У ЖЕНЩИН: ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ РАССУЖДЕНИЯ

Ключевые слова: хроническая тазовая боль у женщин, антиоксидантный терапевтический комплекс

Хроническая боль органов малого таза представляет собой глобальную проблему, которая затрагивает женщин всех возрастов. Женщины с хронической тазовой болью сообщают о более низком качестве жизни с высокими показателями функционального нарушения, психосоциального стресса и сексуальной дисфункцию.

Цель исследования: Оценить непосредственные клинические и параклинические исходы до 5 лет у пациентов с хроническими болями органов малого таза, чтобы установить эффективность медицинского поведения по альтернативному методу.

Материалы и методы: В исследование были включены 232 женщины с диагнозом «тазовые боли гинекологического происхождения», разделенные на две группы: основная группа (А) - 118 женщин с хроническими тазовыми болями с парацервикальным применением комплекса антиоксидант, предложенный автором; сравнительная группа (В) - 115 женщин с классическим лечением этого болевого синдрома.

Выводы: Предложенный метод лечения комплексом локального применения препаратов с антиоксидантным действием позволяет снизить уровень гинекологической заболеваемости, при синдроме хронических тазовых болей.

Introducere: algiiile pelvine cronice (APC) prezintă o problemă la nivel mondial, care afectează femeile la toate vârstele [1]. Pentru femeile în vârstă reproductivă acest indice variază între 14,7-24,0 % [2]. Practic, conform datelor mai multor autori, fiecare a 7-a femeie, cel puțin o singură dată în timpul vieții au experiența algiiilor pelvine cronice de origine ginecologică [3].

Femeile cu dureri pelvine cronice raportează o calitate mai scăzută a vieții cu rate ridicate de insuficiență funcțională, stres psiho-social și disfuncție sexuală. Ele descriu adesea durerile lor cronice ca și coplesitoare și chinuitoare [4]. La aceste femei sunt adesea prescrise preparate analgezice inadecvate, cum ar fi opioide, care nu tratează cauza de bază și pot fi asociate cu efecte adverse [5]. Există și costuri economice considerabile asociate cu durerile pelvine cronice, atât pentru pacient cât și pentru societate și întreg sistemul de sănătate [6].

Totodată managementul algiiilor pelvine cronice constituie o provocare majoră pentru clinician, și una dintre principalele probleme este că există o mare varietate de definiții și diferite interpretări ale acestui sindrom algic. Însă, durerea cronică pelvină, definită de OMS [7], ca o durere nonciclică, care durează mai mult de 6 luni, poate duce la scăderea performanțelor fizice și diminuarea calității vieții la femei, ajungând la invaliditate [8].

Cercetările multidisciplinare în privința diagnosticului, tratamentului mai bun și îngrijirilor femeilor cu durere pelvină cronică rămân incomplete [9]. Testele de laborator pot exclude infecția, iar examenul ultrasonografic și laparoscopia nu oferă răspuns clar pacienței referitor la intensitatea durerii, datorită neidentificării patologiei [10].

S-a constatat că tratamentul clasic acceptat actualmente este incomplet și contribuie la cronicizarea afecțiunii. Mai mult ca atât, s-a determinat apariția (chiar la cele mai eficiente și noi remedii) formelor rezistente de agenți infecțioși. În prezent se atrage atenția și la alte metode alternative, care ar contribui la ameliorarea rezultatelor tratamentului algiiilor pelvine cronice de origine ginecologică.

Scopul cercetării: estimarea rezultatelor clinico-paraclinice imediate și la distanță până la 5 ani la pacientele cu algii pelvine cronice de origine genitală pentru a stabili eficacitatea conduitei medicale prin metoda alternativă.

Material și metode: la prima etapă, dintr-un număr de 7123 ginecopate, internate în secția de ginecologie, prin metode clinice și paraclinice la 395 (5,6%) femei s-a stabilit diagnosticul de „Algii pelvine de origine ginecologică”. Următoarea etapă a fost determinarea loturilor de cercetare (studiul fiind prospectiv, randomizat simplu-orb): prin formula respectivă, criteriile de includere și excludere și acordul informat al pacientei. În lotul de bază (A) au fost incluse 118 ginecopate cu algii pelvine cronice, rezistente la tratamentul clasic, cu aplicarea paracervical a unui complex antioxidant, propus de autor. În lotul de comparație (B) – 115 ginecopate cu tratament clasic al acestui sindrom algic.

În baza unui „Chestionar”, care a inclus 13 compartimente ce conțineau 104 întrebări s-a realizat analiza comparativă în ambele loturi de studiu: indicilor socio-demografici, anamnezei somatice și obstetrico-ginecologice, evoluției tabloului clinico-paraclinic al algiiilor pelvine până la tratamentul diferențiat.

Metoda de tratament constă în infiltrația pericervicală a complexului antioxidant, care conține substanțe anestezice, antialgice, antiinflamatoare și neurotrofice preantioxidante: -lidocaină (xilină) 1%-10ml, dexametazonă 8mg-2ml, vitamina B1(tiamina) 5%-2ml, vitamina B6 (piridoxina) 5%-5ml, corespunzător orelor 12, 3, 6, 9, foarte lent timp de 3-5 minute pe parcurs de 7 zile [11].

Eficacitatea clinică a tratamentului propus concomitent s-a estimat prin aprecierea nivelului antioxidantilor în organismul ginecopatelor în dinamică peste 7 zile, 1 lună, 3 luni, 1 an și până la 5 ani până și după tratament și la femeile practic sănătoase, prin metoda spectroscopiei „Raman”[12]. Analiza datelor obținute s-a realizat, utilizând programul EXCEL (Microsoft) și SPSS 22 cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe. Compararea statistică s-a efectuat prin evaluarea criteriului de semnificație statistică (P) pentru 95% de veridicitate a rezultatelor obținute.

Rezultate și discuții: prin analiza indicatorilor socio-demografici a ginecopatelor cu algii pelvine cronice în loturile studiate (tab. 1) s-a stabilit că: la 2/3 din ginecopate, fenomenul algiiilor pelvine coincide cu vârsta de 18-35 ani, ceea ce demonstrează că majoritatea ginecopatelor se află la o vârstă reproductivă timpurie, optimă pentru sarcină și naștere, sunt apte de muncă și creativitate. În ambele loturi femeile mai des aveau studii medii (86,4±3,1 și 71,3±4,2% cazuri, corespunzător). Din cele angajate în câmpul muncii, în 64,7±5,8% cazuri în lotul de bază și în 68,9±5,9% în lotul de comparație (p>0,05) erau angajate în câmpul muncii, lucrul fiind legat la fiecare a 3-6 femeie cu condiții nocive, iar fiecare a 2 pacientă fiind fumătoare înrăită.

Tabelul 1.

Indicatorii socio-demografici a ginecopatelor cu algii pelvine cronice în loturile studiate (%)

| Indice | Lotul de bază n=118 | Lotul de comparație n=115 | p |
|--|------------------------|------------------------------|-------|
| vârsta medie, ani | 36,2±4,4 | 33,0±4,4 | >0,05 |
| 15-49 ani | 80,5±3,6 | 93,9±2,2 | <0,01 |
| 18-35 ani | 67,4±4,3 | 51,9±4,6 | <0,05 |
| studii medii | 86,4±3,1 | 71,3±4,2 | <0,05 |
| muncitoare | 64,7±5,8 | 68,9±5,9 | >0,05 |
| condiții de muncă nocive | 12,7±2,2 | 33,0±4,4 | <0,01 |
| casnice | 78,0±6,0 | 81,5±5,3 | >0,05 |
| deținătoare a deprinderilor nocive (fumatul) | 42,4±4,5 | 45,2±4,6 | >0,05 |

În 78,0±6,0% cazuri în lotul de bază și în 81,5±5,3% cazuri în lotul de comparație (p>0,05) ginecopatele neangajate în lucru erau casnice.

La majoritatea pacientelor menarha s-a instalat la vârsta de 12-14 ani (71,2±3,7 și 61,7±4,5% cazuri, corespunzător, p>0,05), însă la fiecare a 2-a pacientă menstruațiile erau abundente.

Atrage atenția, că în lotul de bază ginecopatele au început viața sexuală până la 18 ani de 2 ori mai frecvent și au avut de 4 ori mai des nașteri multiple (≥3), pe când în lotul de comparație – de 3 ori mai des au avut 3 și mai mulți parteneri sexuali.

În 39,4±4,4% cazuri din lotul de bază și în 37,4±4,5% cazuri din lotul de comparație la ginecopate s-a constatat prezența patologiei extragenitale, iar în ambele loturi pe primele poziții fiind anemia și afecțiunile sistemului renal. Iar la fiecare a 3-a pacientă în anamneză a fost stabilită carie dentară ca și focar de infecție cronică.

Tabelul 2.

Funcția reproductivă a ginecopatelor în loturile studiate

| Indice | Lotul de bază n=118 | Lotul de comparație n=115 | P |
|---|------------------------|------------------------------|--------|
| Vârsta instalării menarhei, ani | 21,2±3,8 | 19,1±3,9 | >0,05 |
| 10-11 | 71,2±3,7 | 61,7±4,5 | >0,05 |
| 12-14 | 1,7±1,1 | 1,7±1,2 | >0,05 |
| >14 | | | |
| Volumul sângerării, abundent | 47,5±4,6 | 45,2±4,6 | >0,05 |
| au început viața sexuală până la 18 ani | 58,5±4,5 | 31,3±4,3 | <0,01 |
| A avut 3 și > | 14,4±3,2 | 42,6±1,7 | <0,001 |
| parteneri sexuali | | | |
| au avut 3 și > nașteri | 28,0±4,1 | 7,0±2,4 | <0,01 |
| Au avut 3 și > avorturi | 17,3±5,2 | 19,1±6,0 | >0,05 |

Toate pacientele până la tratament indicau prezența sindromului algic, fiind de gradul II în 83,9±3,8% cazuri din lotul de comparație (p>0,05). În 2/3 cazuri în ambele loturi momentul apariției durerii era raportat cu epizodul obstetrico-ginecologic, cauza majoră fiind inflamația genitală cronică (100,0% și 92,6 ± 2,4%, concomitent, p>0,05), iar la fiecare a 3-a pacientă apariția durerii era asociată cu alte circumstanțe, mai des-șocul psihoemoțional pe fon de conflicte la serviciu sau în familie, sau era însoțită de altă simptomatologie, pe prim plan evidențiindu-se tulburările de somn.

După tratamentul efectuat diferențiat în lotul de bază contactăm în 97,5±1,4% cazuri dispariția durerii, iar în lotul de comparație durerea dispare numai la 17,4±3,5% dintre paciente (p<0,01), mai mult ca atât la fiecare a 2-a pacientă din acest lot durerea persistă, iar la fiecare a 3-a pacientă se constată recidivarea durerii.

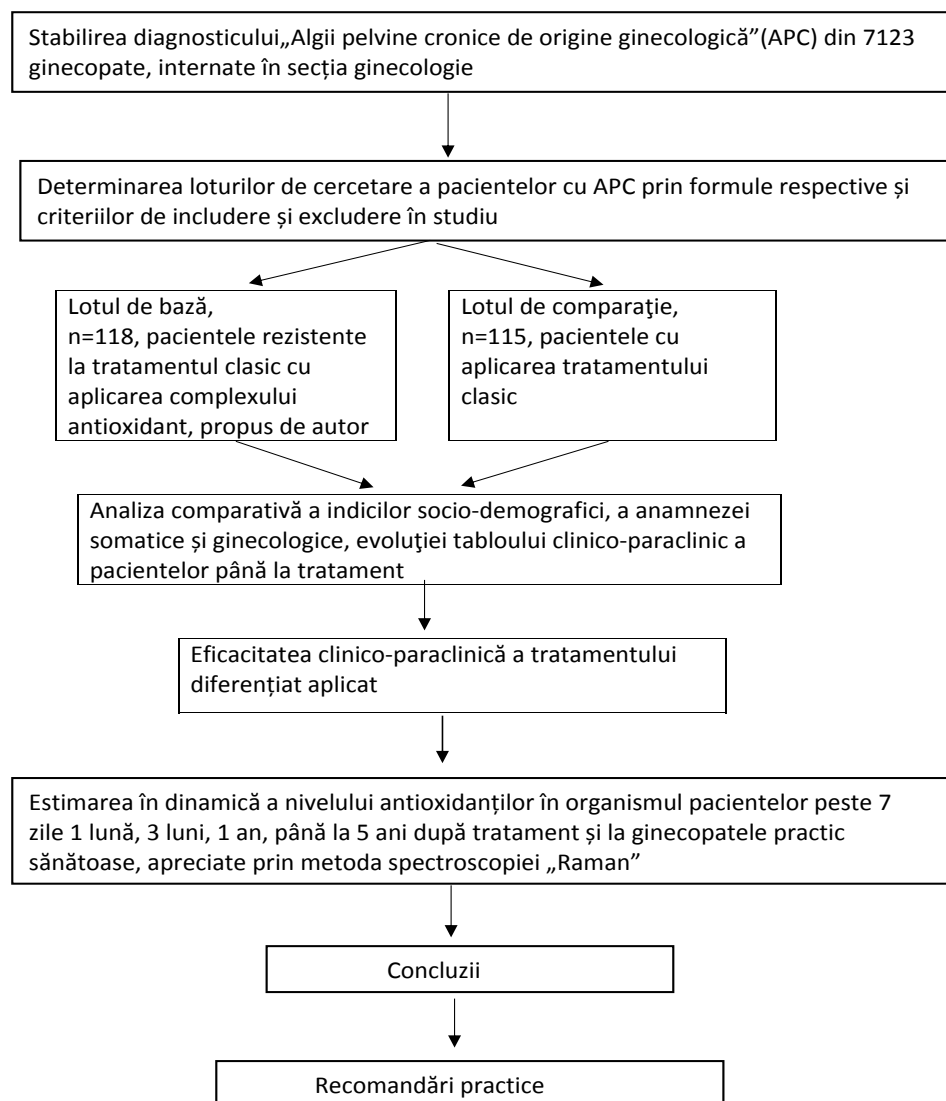


Fig. 1. Designul studiului

Eficacitatea clinică a tratamentului pacienților cu algii pelvine cronice de cauză genitală prin diferite metode (%)

| Indice | Lotul de bază N=118 | Lotul de comparație n=115 | P |
|---------------------|------------------------|------------------------------|--------|
| Durerea | | | |
| Disparația | 97,5±1,4 | 17,4±3,5 | <0,001 |
| Persistența | 2,5±1,4 | 44,3±4,6 | <0,001 |
| Intensificarea | - | 12,2±2,9 | - |
| Recidivă | - | 26,1±4,1 | - |
| Inflamația | | | |
| Disparația | 96,6±1,7 | 16,5±3,4 | <0,001 |
| Reducerea | 2,5±1,4 | 64,4±4,5 | <0,001 |
| Disconfortul | | | |
| Disparația totală | 83,9±2,9 | 7,0±2,4 | <0,01 |
| Reducerea | 15,3±3,3 | 81,7±3,6 | <0,001 |

Tabelul 3.

În lotul de bază la 96,6±1,7% dintre cazuri dispar simptomele de inflamație, și în 83,9±2,9% cazuri se înregistrează dispariția totală a disconfortului, iar în lotul de comparație aceste fenomene dispar numai în 16,5±3,4 % și respectiv 7,0±2,4 % cazuri ($p < 0,001$).

De menționat, că în lotul de bază, nici o pacientă nu a fost reinternată mai mult de 3 ori pe parcursul a 5 ani de supraveghere, totodată în lotul de comparație în această perioadă s-au reinternat de 4 ori – 34,8±4,4%, 5 ori – 39,1±4,5% și 6 ori – 13,9±3,2% paciente.

Din tabelul 4 reiese că, după aplicarea tratamentului propus se ameliorează evident simptomele psihologice la paciențele cu algii pelviene cronice. Dacă până la tratament manifestarea simptomelor fizice și psihologice la paciențele din ambele loturi erau identice, după tratament în lotul de bază aceste simptome se reduc veridic: tulburările de somn și mai evidențiat transpirațiile abundente (15,3±3,3% și 5,9±2,2%) în comparație cu lotul de paciente ce au urmat tratamen-

tul clasic (25,2±4,0% și 33,9±4,4% cazuri respectiv p<0,005 și p<0,001). Simptomele psihologice, precum depresia și anxietatea, se evidențiază mai rar în lotul de bază decât în lotul de comparație (14,4±3,2% și 27,0±5,1%, respectiv, p<0,05; 7,6±2,4% și 22,6±3,9%, respectiv, p<0,01).

Din datele prezente în tabelul 5 s-a constatat că ni-

velul mediu de antioxidanți la 73,7±4,1% paciente din lotul de bază și la 90,4±2,7% paciente din lotul de comparație, la care acest test s-a efectuat până la aplicarea tratamentului diferențiat, alcătuita 17737,3±885,1 și respectiv 15026±844,3 unități convenționale (p>0,05), și era mult scăzut sub nivelul admis, ceea ce scoate în evidență un nivel foarte ridicat de radicali liberi.

Tabelul 4.

Simptome fizice și psihologice ale stresului la pacientele cu algii pelvine cronice până și după tratament (%)

| Simptome | Lotul de bază N=118 | | Lotul de comparație | | P ₁ (1-2) P ₂ (3-4) P ₃ (1-3) P ₄ (2-4) |
|------------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------|--|
| | Până la tratament | După tratament | Până la tratament | După tratament | |
| Fizice: | | | | | |
| Tulburări de somn | 67,8±4,3 | 15,3±3,3 | 66,1±4,4 | 25,2±4,0 | P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05 P ₄ <0,05 |
| Transpirații abundente | 30,5±4,2 | 5,9±2,2 | 36,5±4,5 | 33,9±4,4 | P ₁ <0,001 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,001 |
| Psihologice: | | | | | |
| Depresie | 41,5±4,5 | 14,4±3,2 | 44,1±4,6 | 27,0±5,1 | P ₁ <0,001 P ₂ <0,01 P ₃ >0,05 P ₄ <0,05 |
| Anxietate | 18,6±3,6 | 7,6±2,4 | 27,8±4,2 | 22,6±3,9 | P ₁ <0,005 P ₂ >0,05 P ₃ >0,05 P ₄ <0,01 |

Însă, observăm că deja peste 7 zile după tratamentul aplicat, în lotul de bază nivelul mediu de antioxidanți este semnificativ în creștere, pe când în lotul de comparație rămâne la nivelul inițial (19589,0±893,2

și 15090±845,1 unități convenționale, concomitent, p<0,01), iar la 10,2±2,8% paciente din lotul de bază, nivelul antioxidanților deja atinge media admisă ca suficientă.

Tabelul 5.

Dinamica nivelului de antioxidanți la pacientele cu algii pelvine cronice în dependență de metoda de tratament aplicat

| | Până la tratament | | După tratament | | | | | | | | | |
|-----------------------------|----------------------------|----------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Lotul de bază (A) n=118 | Lotul de comparație (B) n=115 | 7 zile | | 1 lună | | 3 luni | | 1 an | | 5 ani | |
| | | | A | B | A | B | A | B | A | B | A | B |
| Mediu, abs | 17737,3 ±885,1 | 15026,1 ±844,3 | 19589,0 ±893,2 | 15090,0 ±845,1 | 24406,8 ±981,5 | 16461,5 ±835,4 | 31228,8 ±1136,5 | 19115,4 ±848,4 | 37872,8 ±1348,7 | 20620,0 ±914,6 | 4100,0 ±1651,8 | 18078,3 ±914,1 |
| | P>0,05 | | P<0,01 | | P<0,01 | | P<0,001 | | P<0,001 | | P<0,01 | |
| 19000 și mai mult, % | 73,7 ±4,1 | 90,4 ±2,7 | 64,4 ±4,4 | 86,0 ±3,2 | 25,4 ±4,0 | 80,8 ±3,6 | 1,7 ±1,2 | 46,1 ±4,6 | - | 43,5 ±4,9 | 2,5 ±1,3 | 70,4 ±4,3 |
| | P<0,01 | | P<0,01 | | P<0,01 | | P<0,01 | | | | P<0,001 | |
| 30000-39000,% | 5,1 ±2,0 | - | 10,2 ±2,8 | - | 20,4 ±3,7 | - | 57,6 ±4,1 | - | 43,2 ±4,5 | - | 33,1 ±4,3 | - |
| 40000-49000,% | - | - | - | - | - | - | 5,1±2,0 | - | 44,9±4,6 | 2,6±1,4 | 61,9±3,8 | 0,9±0,8 |
| | | | | | | | | | P<0,01 | | P<0,001 | |

La o lună și la 3 luni după tratament, în lotul de bază, nivelul mediu al antioxidanților rămâne crescut, alcătuit de 24406,8±981,5 și 31228,8±1136,5 unități convenționale, pe când în lotul de comparație se observă o creștere nesemnificativă a nivelului de antioxidanți (16461,5±835,4 și respectiv 19115,4 unități convenționale, $p<0,01$ și $p<0,001$).

Peste o lună, în lotul de bază, la fiecare a 5-a pacientă (20,4±3,7%), iar peste 3 luni, la fiecare a 2-a pacientă (57,6±4,1%) nivelul antioxidanților atinge media admisă de 30000-39000 unități convenționale, pe când în lotul de comparație la termenul dat acest nivel nu atinge nici o pacientă.

Este de menționat că peste un an, în lotul de bază, nivelul mediu al antioxidanților la pacientele tratate prin metoda propusă constituia 37872,8±1348,7 unități convenționale, iar în lotul de comparație 20620,0±914,6 unități convenționale ($p<0,001$). La 44,9±4,6% paciente nivelul antioxidanților atinge indicatorul de 40000-49000 unități convenționale, ce corespunde cu starea sistemului antioxidant al organismului ca fiind bună, pe când în lotul de comparație acest indicator era de 2,6±1,4% , $p<0,01$.

Este semnificativ faptul că la 5 ani de la momentul inițierii tratamentului elaborat, nivelul mediu de antioxidanți în lotul de bază este de 4100,0±1651,8 (practic egal cu nivelul mediu al antioxidanților apreciat în lotul martor), pe când în lotul de comparație constituie numai 18078,3± 914,1 unități convenționale, $p<0,01$). În 95,0±2,4% cazuri nivelul antioxidanților ajunge la mai mult de 30-39000 unități convenționale, ceea ce coincide cu starea sistemului antioxidant al organismului ca bună și foarte bună, pe când în lotul de comparație la 70,4 ± 4,3% paciente nivelul antioxidanților corespunde 19000 și mai puține unități convenționale, ce indică starea sistemului antioxidant al organismului ca nesatisfăcătoare.

Concluzii:

- Tratamentul algiiilor pelvine cronice de cauză genitală rămâne o problemă actuală și încă nerezolvată.
- Metoda elaborată cu aplicarea locală a unui complex antioxidant are un efect benefic în reorientarea tratamentului în cazul eșecului terapiei clasice a algiiilor pelviene cronice de cauză ginecologică.
- Determinarea în dinamică a nivelului de antioxidanți din organism prin folosirea spectroscopiei Raman poate fi utilizată suplimentar ca test-expres de diagnostic și estimare a efectului terapiei aplicate pacientelor cu algii pelvine cronice de cauză ginecologică.

Bibliografie:

1. Ahangari A. Prevalence of chronic pain among women an updated review. In: Pain Physician, 2014, N17, p. 141-147.
2. Evans S. Management of persistent pelvic pain in girls and women. In: Anst.Fam. Physician, 2015, N.44, p. 454-459.
3. Romao A.P., Gorayeb R., Ramao G. S. et al. High levels of anxiety and depression have a negative effect on quality of life of women with chronic pelvic pain. In: International Journal of Clinical Practice, 2009, N.63, p. 707-711.
4. Toye F., Seers K., Barker K. A meta-ethnography of patient's experiences of chronic pelvic pain: struggling to construct chronic pelvic pain as „real”. In: J. Adv. Nurs. 2014, N.70, p. 2713-2727.
5. Steele A. Opioid use and depression in chronic pelvic pain. In: Obstet. Gynecol. Clin. N. Am., 2014, N.40, p. 491-501.
6. Price J., Farmer G., Harris J. et al. Attitudes of women with chronic pelvic pain to the gynecological consultation: a qualitative study. In. BSOG, 2006, N.113(4), p. 446-452.
7. Duffy S. Chronic pelvic pain: defining the scope of the problem. In: International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2001, vol.74, N.1, p. 3-7.
8. Dragomir Dragoș-Daniel V. Durerea cronică ginecologică. Diagnostic. Tratament. Iași. Junimea, 1992, p. 123.
9. Iacob D. Durerea pelvi-perineale la femeie: considerații diagnostice și terapeutice. În: Durerea, 2008, vol. XVIII, N.2, p. 1-7.
10. Valco M., Leibfritz D., Moncol. et al. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. In: International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 2007, vol.39(1), p. 44-84.
11. Bodnar V., Ețco L., Varodi V. et al. O nouă metodă de tratament al algiiilor pelvine cronice de cauză genitală. În: Buletin de Perinatologie. 2017, N.3(75), p. 29-35.
12. Zidichanski J.P., Mastalondis A., Poole S.I. et al. Clinical validation of a non-invasive, Raman Spectroscopic method to assess carotenoid nutritional status in humans. In: Journal of American College of Nutrit., 2009, v.28, N.6, p. 687-693.

Țaulean Cristina, Jubîrcă Svetlana, Pancu Viorica
MANAGEMENTUL NEMEDICAMENTOS AL DURERII ÎN TRAVALIULI
IMSP Institutul Mamei și Copilului

SUMMARY

NON-DRUG PAIN MANAGEMENT IN LABOUR

Key words: labour, pain, non-drug management

Background. *The pain that women experience during labour is affected by multiple physiological and psychosocial factors and its intensity can greatly vary. The labour pain has been reported to be the most severe pain that a woman experiences in her lifetime. Most women in labour require pain relief.*

A wide range of pain management methods are used by women during childbirth. Commonly, these include non-pharmacological interventions (hypnosis, biofeedback, intracutaneous or subcutaneous sterile water injection, immersion in water, aromatherapy, relaxation techniques (yoga, music, audio), acupuncture or acupressure, manual methods (massage, reflexology), transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS)) and pharmacological interventions (inhaled analgesia, opioids, nonopioid drugs, local anaesthetic nerve blocks, epidural and intrathecal injections of local anaesthetics or opioids, or both).

Conclusions. *During pregnancy, women should be told about the benefits and potential adverse effects their babies and on themselves of the different methods of pain control.*

Most methods of non-pharmacological pain management are non-invasive and appear to be safe for mother and baby.

Overall, women should feel free to choose whatever pain management they think would help them most during labour. Also, women who choose non-drug pain management shouldn't hesitate, if needed, to move onto a drug intervention.

РЕЗЮМЕ

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ РОДОВ

Ключевые слова: Роды, боль, немедикаментозные методы обезбоживания

Справочная информация: *Боль, которую испытывают женщины во время родов, зависит от множества физиологических и психосоциальных факторов, и ее интенсивность может сильно различаться. Боль во время родов, является самой сильной болью, которую испытывает женщина на протяжении всей жизни. Большинство женщин в родах требуют облегчения боли.*

Женщины во время родов могут использовать широкий спектр методов обезбоживания.

Обычно они включают нефармакологические вмешательства (гипноз, биологическая обратная связь, внутритрикожная или подкожная стерильная инъекция воды, погружение в воду, ароматерапия, методы релаксации (йога, музыка, аудио), акупунктура или акупрессура, ручные методы (массаж, рефлексология), чрескожная электрическая стимуляция нервов TENS) и фармакологические вмешательства (ингаляционная анальгезия, опиоиды, неопиоидные препараты, блокада крупных нервных стволов, эпидуральные и интратекальные инъекции местных анестетиков или опиоидов),

Выводы. *Во время беременности женщинам следует рассказывать о преимуществах и потенциальных неблагоприятных последствиях для себя и своего ребенка различных методах обезбоживания.*

Большинство немедикаментозных методов обезбоживания являются неинвазивными и безопасными для матери и ребенка.

В целом, женщины могут выбрать, какой метод обезбоживания им помогает больше всего во время родов.

Женщины, которые выбирают немедикаментозные методы обезбоживания во время родов, должны знать что если необходимо, они могут перейти на лекарственное вмешательство.

Cuvinte cheie. travaliu, durere, metode non-farmacologice.

Actualitatea problemei. Durerea în naștere este probabil cea mai severă durere experimentată de o fe-

meie pe parcursul vieții. Pentru fiecare gravidă travaliul reprezintă un moment de activitate fizică intensă, de stres, iar modul de a percepe durerea este o reflecție a circumstanțelor emoționale, cognitive, sociale și

culturale ale gravidei. Intensitatea durerii în travaliu și naștere variază de la o femeie la alta, iar fiecare naștere a unei femei poate fi diferită.

Scop și obiective. Evidențierea mecanismelor durerii în travaliu și a metodelor non-farmacologice de management ale acesteia.

Materiale și metode. Am efectuat un review al literaturii de specialitate referitor la metodele non-farmacologice utilizate pentru reducerea durerii în travaliu.

Rezultate și discuții.

Nașterea este însoțită de durere cu un caracter intermitent, ritmic și se suprapune contracției uterului. La începutul travaliului contracțiile uterine sunt rare, slabe ca intensitate, scurte ca durată și sunt însoțite de durere ușoară. Pe măsură ce nașterea progresează, contracțiile își intensifică durata, frecvența, intensitatea și sunt însoțite de dureri puternice.

Cervixul este locul de unde pornesc stimulii nociceptivi aferenți. Cu progresarea nașterii, cervixul se dilată împreună cu segmentul inferior, corelându-se cu severitatea durerii. Receptorii de durere se găsesc în formă de terminațiuni nervoase senzitive, care răspund calitativ doar la stimuli dureroși specifici. Durerea se sesizează doar atunci când presiunea intrauterină depășește 20-30 mmHg și nu se simte între contracțiile uterine.

Fibrele nervoase aferente, care transmit impulsurile dureroase, includ fibre senzitive viscerale (tip C, nemielinizante viteza de conducere lentă 0,5-2 m/sec) și somatice (tip A-delta mielinizate cu viteza de conducere 6-30 m/sec), care pornesc bilateral din cervix, traversează țesutul paracervical, baza ligamentului larg, plexul hipogastric inferior, mijlociu și superior, însoțind fibrele nervoase simpatice [12].

Durerea are diferite localizări anatomice în timpul travaliului și nașterii.

În prima perioadă a nașterii (perioada de dilatare) durerea apare în timpul contracțiilor uterine și este viscerală sau sub formă de crampe, cu origine în uter și cervix, fiind produsă de distensia țesuturilor și dilatare. În această fază durerea este transmisă prin nervii spinali Th10-L1. durerea poate iradia în peretele abdominal, regiunea lombo-sacrală, crestele iliace, regiunea gluteală și coapse.

În perioada a II-a a nașterii (perioada de expulzie) durerea apare din distensia vaginului, perineului și planșeului. În această fază durerea este transmisă prin nervii pudendali și spre măduva spinării prin rădăcinile nervoase S2-S4. Întinderea ligamentelor uterine este caracteristică celei de-a doua perioadă a travaliului. Această durere este o combinație între forma viscerală a contracțiilor uterine, întinderea cervicală și durerea somatică prin distensia vaginului și perineului [9, 12].

Durerea în travaliu și naștere se resimte în mod diferit. Modelul durerii poate fi diferit la nulipare com-

parativ cu multiparele. Nuliparele acuză o durere senzorială mai severă în prima perioadă a nașterii. Poziția adoptată de femeie poate afecta semnificativ percepția durerii. Travaliul indus medicamentos este mai dureros comparativ cu cel spontan.

Metodele de suport în travaliu:

1. metode nemedicamentease;
2. suport emoțional;
3. suport informațional/instrucțional;
4. metode medicamentoase [3, 6].

Poziții în travaliu și naștere

Poziția aleasă de cadrele medicale este cea ginecologică sau litotomia dorsală, care este incomodă pentru parturientă, exercită presiune pe coccis, conduce la o deschidere pelvină mică, forțează gravida să împingă împotriva gravitației, crește presiunea pe perineu, crește presiunea pe vasele de sânge ce asigură aportul sanguin uterin și ca urmare limitează circulația sanguină către făt, ca urmare apare un ritm fetal accelerat.

Poziții comode pentru parturientă și făt, benefice travaliului și procesului de expulzie sunt:

- poziția laterală stângă;
- poziția verticală;
- poziția ghemuit;
- rezemată pe spate sau aplecată;
- dans lent;
- poziția așezat pe scaunul de naștere, minge;
- poziția în genunchi și palme [8].

Tehnici de respirație

Se începe cu respirația lentă: două inspirații, de fiecare dată când se efectuează o respirație. Când se utilizează respirația lentă ar trebui ca parturienta să se afle la jumătatea ritmului normal de respirație. Închideți ochii și inspirați până la numărul 4 prin nas și expirați prin gură. Parturienta va încerca să folosească o focalizare, care ar ajuta-o să orienteze atenția de la durere spre obiectul real sau imaginea din mintea sa (de ex. o persoană apropiată) Se utilizează respirația rapidă: pe măsură ce contracțiile uterine devin mai intense, poate fi necesar trecerea la respirații scurte și superficiale pentru a trece peste durerile mai intense. Fiecare parturientă trebuie să găsească propriul ritm care o va ajuta să se simtă confortabil [3, 6].

Endorfinele

Killerii naturali ai durerii sunt endorfinele produse de glanda pituitară (epifiza), în timpul evenimentelor stresante sau în momentele de durere intensă.

Triggerii secreției acestora sunt unele alimente: ciocolata, ardeii iuți și proceduri ca: masajul, acupunctura [12].

Masajul

Este una din tehnicile preferate de reducere a durerii în timpul travaliului și nașterii. Masajul în naștere are ca efect creșterea nivelurile de endorfine, serotonină, dopamină și reduce nivelurile de norepinefrină și cortizol. Oboseala parturientei se reduce, mușchii spasmați se relaxează, crește rezistența fizică, se re-

duce anxietatea și femeile tolerează durerea mai ușor. Masajul facilitează crearea unei relații de încredere între parturientă și moașă [10, 12].

În timpul contracției, partenerul de naștere își mută mâinile până la nivelul feselor și taliei (în timpul respirației femeii) și apoi le mișcă spre exterior.

În continuare partenerul mută mâinile mai jos efectuând mișcări line. Aceste mișcări sunt utile în durerile lombare ale parturientei.

Masajul poate fi extins pe întreg spatele, ținând mâinile pe fiecare parte a coloanei vertebrale. Acest masaj se face lent și cu mișcări ușoare după fiecare contracție pentru a ajuta la relaxare.

Masajul în regiunea toracică și omoplați: se efectuează atunci când se utilizează și un aparat pentru stimulare TENS cu aplicare la nivel lombar (când nu este posibil un masaj în regiunea lombară).

Presiunea sacrală: se masează cu palma sau cu pumnul în direcția acelor de ceasornic sau în sens invers.

Masajul pentru picioare ajută la respirație și relaxare, dacă nu este posibil un masaj de spate (de ex. aparat TENS) [10].

Stimulare nervoasă electrică transcutanată (TENS)

Două perechi de electrozi sunt atașați în regiunea Th10-L1. Stimularea electrică de intensitate joasă, aplicată continuu parturientelor o dată cu debutul contracțiilor uterine regulate. Blocarea transmiterii impulsului în fibrele aferente ce emerg de la uter spre măduva spinării și facilitează eliberarea de endorfine [3, 4, 7].

Mingea de gimnastică anti-spargere

Aflarea pe o minge de gimnastică încurajează o mișcare naturală de legănare și rotire a pelvisului și poate ajuta fătul să coboare prin canalul de naștere.

Poziția parturientei pe minge facilitează travaliul.

Mișcarea ușoară pe minge reduce durerea contracțiilor, iar partenerul poate masa spatele parturientei [5].

Împachetări calde sau reci

Pernele calde (termică) sau reci (cu gheață) aplicată în regiunea lombară poate atenua durerile de spate [11].

Hidroterapia

Scufundarea în apă caldă suficient de adânc pentru a acoperi abdomenul femeii este o metodă de relaxare. Temperatura apei trebuie să fie de 35-37 grade. Cercetările internaționale au demonstrat că utilizarea hidroterapiei pentru ameliorarea durerii în timpul travaliului nu este asociată cu riscuri pentru parturientă și nou-născut. Nu există limită de timp pentru aflarea în apă caldă, parturienta poate sta cât dorește [1].

Aromaterapia

Uleiuri esențiale în travaliu: lavanda, trandafir, uleiuri de citrice (cum ar fi cel de mandarină), jasmîn, mușcate, piper negru, smirnă, ghimber, imortele.

Se evită: nucușoara, care poate avea efecte halucinogene; rozmarin - crește tensiunea arterială, salvie, care poate provoca hemoragiile uterine; boabe de ienupăr, care poate afecta rinichii.

Uleiurile esențiale se inhalează, se utilizează în timpul masajului sau se adaugă în apa caldă.

Moleculele inhalate sunt transmise prin sistemul olfactiv spre creier, care reglează emoțiile parturientei.

Aplicate extern pe piele uleiurile esențiale sunt absorbite în circulația sanguină [9, 11].

Suport psiho-emoțional

Internarea parturientei în sala de naștere trebuie efectuată într-un mod prietenos și binevoitor, confidențial și politic. Moașa este persoana ce încurajează, convinge parturienta că actul nașterii este ceva normal și firesc.

Persoana de suport – se poate afla cu gravida în salonul de travaliu, dacă acesta este prevăzut pentru o singură pacientă. Aceste saloane sunt numite „saloane de parteneriat la naștere” și oferă posibilitate persoanei de suport să fie împreună cu gravida până la naștere, în timpul acesteia și 2 ore după naștere.

Persoana de suport poate ajuta gravida să respire corect, îi poate masa spatele, îi amintește despre necesitatea de a se relaxa, oferă sentimentul de securitate [2, 3, 11].

Concluzii.

1. Parturientele pot să aleagă modalitate de gestionare a durerii în travaliu și cele care aleg metodele non-farmacologice pot solicita în caz de necesitate o intervenție medicamentoasă.

2. În timpul sarcinii, gravidele trebuie informate despre metodele de gestionare a durerii în travaliu și despre beneficiile și potențialele riscuri ale acestora. Metodele non-farmacologice de management ale durerii în naștere sunt neinvazive și sigure atât pentru parturientă cât și pentru făt.

3. Este importantă adaptarea metodelor utilizate pentru reducerea durerii în travaliu necesităților, dorințelor, prejudecăților individuale ale parturientei.

Bibliografie.

1. Benfield R. D. Hydrotherapy in labor. Journal of Nursing Scholarship 2002;34(4):347–52.

2. Cho S. H., Lee H., Ernst E. Acupuncture for pain relief in labour: a systematic review and meta-analysis. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology 2010;117 (8):907–20.

3. Gallo R.B.S., Santana L.S., Marcolin A.C., Duarte G., Quintana S.M. Sequential application of non-pharmacological interventions reduces the severity of labour pain, delays use of pharmacological analgesia, and improves some obstetric outcomes: a randomised trial. Journal of Physiotherapy 2018; 64: 33–40.

4. Gentz B.A. Alternative therapies for the management of pain in labor and delivery. Clinical Obstetrics and Gynecology 2001; 44(4):704–32.

5. Hau W.L., Tsang S.L., W. et al. The use of birth ball as a method of pain management in labour. Hong Kong J Gynaecol Obstet Midwifery, 12 (2012), pp. 63-68

6. Huntley A.L., Coon J.T., Ernst E. Complementary and alternative medicine for labor pain: a systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;191(1): 36–44.

7. Jones L., Othman M., Dowswell T. et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD009234. DOI: 10.1002/14651858.CD009234.pub2.

8. Lawrence A., Lewis L., Hofmeyr G.J., Dowswell T., Styles C. Maternal positions and mobility during first stage labour. *Sao Paulo Med J*, 129 (2011), p. 362

9. Leeman L., Fontaine P., King V., Klein M.C., Ratcliffe S. The nature and management of labor pain: Part I. Nonpharmacologic pain relief. *American Family Physician* 2003;68(6):1109–12.

10. Silva Gallo R.B., Santana L.S., Jorge Ferreira C.H. et al. Massage reduced severity of pain during labour: a randomised trial. *J Physiother* 2013, 59: 109–116.

11. Simkin P.P., O'Hara M.A. Nonpharmacologic relief of pain during labor: systematic reviews of five methods. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2002;186(5):131–159.

12. Wunsch M.J., Stanard V., Schnoll S.H. Treatment of pain in pregnancy. *Clinical Journal of Pain* 2003;19(3):148–55.

© Rodica Catrinici, Alina Varzari, Diana Mitriuc

Rodica Catrinici, Alina Varzari, Diana Mitriuc
FACTORII DE RISC ȘI PARTICULARITĂȚILE DE EVOLUȚIE A SARCINII POSTTERMEN
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și ginecologie nr. 1*

SUMMARY

RISK FACTORS AND PARTICULARITIES OF EVOLUTION OF POSTTERM PREGNANCY

Key words: postterm pregnancy, risk factors

The post-term pregnancy remains a current problem, due to the large number of complications occurring during childbirth and the increased rate of obstetric interventions due to this pathology. The study on the thesis was performed retrospectively discriminative and its purpose was to determine of the risk factors and the evolutionary particularities in the post-term pregnancy. Anamnestic-clinical data and pregnancy evolution have highlighted the following risk factors for post-term pregnancy: primiparity – 66,3% ($p < 0,001$), delayed menarche 54,0%, irregular menstrual cycle – 59,4% ($p < 0,001$) and ($p > 0,05$), aggravated gynecological and obstetrical anamnesis – 45,46% ($p > 0,05$), extragenital anamnesis – 57,2% ($p > 0,05$). Natural childbirth – 83,8% ($p < 0,001$), caesarean section – 16,2% ($p < 0,001$).

РЕЗЮМЕ

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ЭВОЛЮЦИИ ПЕРЕНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: переносенная беременность, факторы риска

Переносенная беременность остаётся актуальной проблемой из-за большого числа осложнений, возникающих во время родов и из-за увеличения частоты акушерских вмешательств, обусловленных данной патологией. Исследование было ретроспективным описательным, главной целью которого явилось определение факторов риска и особенностей течения переносенной беременности. Клинико-анамнестические данные и течение беременности выявили следующие факторы риска переносенной беременности, как: первые роды (первородящие) – 66,3% ($p < 0,001$), позднее менархе – 54,0%, нерегулярный менструальный цикл – 59,4% ($p < 0,001$) и ($p > 0,05$), осложненный акушерский и гинекологический анамнез – 45,46% ($p > 0,05$), экстрагенитальный анамнез – 57,2% ($p > 0,05$). Роды через естественные родовые пути встречались в 83,8% ($p < 0,001$), а кесарево сечение – 16,04% ($p < 0,001$) случаев.

Actualitatea problemei. Sarcina posttermen a fost și rămâne o problemă actuală în obstetrica contemporană. Se definește ca sarcina ce se prelungește mai mult de 42 săptămâni de gestație, poate evolua cu suferință intrauterină a fătului și se poate finaliza cu nașterea unui nou-născut cu semne biologice de postmaturare. Actualitatea problemei sarcinii posttermen rămâne foarte relevantă pentru obstetrica contemporană, în pofida progreselor medicinei perinatale, datorită incidenței sporite a proceselor patologice legate atât de actul de naștere cât și de starea fătului, ceea ce duce la o creștere a mortalității perinatale, complicațiilor materne, o sporire a numărului de intervenții obstetricale.

Scopul studiului. Determinarea factorilor de risc și a particularităților de evoluție în sarcinile posttermen.

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe perioada de timp cuprinsă între anii 2016 – 2017, au fost analizate 16180 nașteri din cadrul IMSP SCM nr.1. Studiul de cercetare prezentat este unul retrospectiv descriptiv. Eșantionul de cercetare a inclus 337 paciente divizate în două loturi: lotul de studiu – 187 gravide cu termenul sarcinii > 41 săptămâni de gestație, și lotul de control – 150 paciente cu sarcina la termen. Loturile au fost evaluate în baza metodei de chestionar și comparate după multiple criterii precum: vârsta, datele anamnestice obstetrical-ginecologice și somatice ale gravidei, evoluția sarcinii, complicații ce au apărut pe parcursul sarcinii și nașterii. Pentru analiza rezultatelor au fost utilizate programele statistice: Statistica 6.0 (Statsoft Inc), EXCEL și SPSS 16.0 (SPSS Inc), pragul de semnificație ”p”.

Rezultate și discuții. Paritatea are un rol important în determinarea riscului de apariție a sarcinii posttermen, iar primiparelor le revine rata cea mai înaltă [10]. Conform rezultatelor studiului nostru, sarcina posttermen s-a întâlnit mai frecvent printre primipare, cu o rată de 66,3±6,7% de cazuri din lotul de cercetare, secundiparele au constituit 22,5±5,8%, iar multiparelor le-au revenit 11,2±4,5% de cazuri. Sarcinilor la termen, la fel, le este caracteristică incidența cea mai mare printre primipare – de 75,8±6,8% ($p<0,001$) (fig. 1).

Postmaturitatea sarcinii se întâlnește adesea la femeile cu menarhă târzie (după 15 ani) și cu o instalare târzie a ciclului menstrual regulat [7, 8]. Majoritatea autorilor sunt de părere că există o corelație directă între durata ciclului menstrual și durata sarcinii [4]. La fel, există cercetări conform cărora dereglările ciclului menstrual au dus la o creștere a duratei sarcinii [10].

În urma studiului efectuat, analizând datele anamnestice, am constatat că dereglarea menstruală are o rată destul de înaltă. În lotul de cercetare apariția târzie a menarhei a constituit 54,0±7,14% de cazuri, iar în lotul de control – 5,4±3,62% cazuri; ciclul menstrual neregulat s-a determinat în 59,4±7,04%

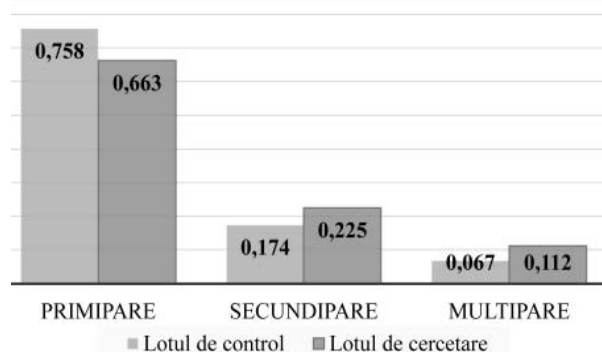


Fig. 1. Paritatea gestantelor incluse în studiu (%).

de cazuri printre gestantele din lotul de cercetare și, respective, 15,4±5,8% cazuri în lotul de control ($p>0,05$).

În dezvoltarea sarcinii posttermen, un anumit rol le revine tulburărilor hormonale în organismul femeii, deoarece incidența dereglărilor endocrine este destul de mare, de 18,3%. Un important factor etiologic al sarcinii posttermen îl prezintă dereglările funcționale ale SNC – din cauza lipsei dominantei nașterii se dereglează legătura dintre SNC și organele periferice. Alți factori care pot cauza sarcina posttermen sunt maladiile sistemului cardiovascular, patologii renale, dereglarea metabolismului lipidic, mastopatiile, patologii ginecologice (miom uterin, hiperandrogenie, infertilitate) [1, 2, 3].

În baza cercetărilor efectuate, analizând datele anamnestice, am constatat că la pacientele cu sarcină posttermen din lotul de cercetare, prezența anamnezei obstetricale complicate și patologiei extragenitale se atestă la un nivel destul de ridicat.

Analiza afecțiunilor extragenitale pe fondul cărora s-a dezvoltat sarcina posttermen demonstrează că predomină patologii renale – 12,3±3,67% cazuri, urmate de afecțiunile tractului digestiv (gastrita acută și cronică, ulcerul gastric și duodenal, colecistita calculoasă și acalculoasă, pancreatita cronică și hepatitele virale) – 9,0±5,71% cazuri, neurologice cu traumatisme cerebrale în anamneză – 8,6±4,97% cazuri, patologia sistemului cardiovascular – 6,4±1,6% cazuri (tab. 1).

Din patologii ginecologice, cea mai înaltă rată a avut-o boala inflamatorie pelvină cu 8,7±4,53% cazuri în lotul de control și 21,9±5,93% cazuri în lotul de cercetare ($p<0,01$). Au urmat TORCH-infecțiile cu 2,7±2,6% cazuri și, respectiv – 21,4±5,88% cazuri ($p<0,001$). Prin urmare, din rezultatele obținute putem afirma că la pacientele din lotul de studiu, pe lângă multe alte premise de dezvoltare a unei sarcini posttermen, factorul infecțios, patologii ginecologice, precum și anamneza obstetricală complicată au avut un rol primordial, dar poate și decisiv în acest mecanism (tab. 2).

Tabelul 1.

Patologiile extragenitale determinate la pacientele din studiu (%)

| Patologiile extragenitale | lotul de control | | lotul de cercetare | | p |
|----------------------------------|------------------|----------|--------------------|-----------|-------|
| | n | P±ES% | n | P±ES% | |
| Patologii renale | 16 | 10,6±2,3 | 23 | 12,3±3,67 | <0,01 |
| Afecțiuni ale tractului digestiv | 11 | 7,3±2,1 | 17 | 9,0±5,71 | >0,05 |
| Patologii cardiovasculare | 10 | 6,7±1,8 | 16 | 8,6±4,97 | <0,01 |
| Patologii neurologice | 8 | 5,4±2,5 | 12 | 6,4±1,6 | <0,01 |

Tabelul 2.

Structura patologiilor obstetricale și ginecologice la pacientele din studiu (%)

| Patologii obstetricale și ginecologice | lotul de control | | lotul de cercetare | | p |
|--|------------------|----------|--------------------|-----------|--------|
| | n | P±ES% | n | P±ES% | |
| Menarhă târzie | 8 | 5,4±3,62 | 101 | 54,0±7,14 | >0,05 |
| Ciclu menstrual neregulat | 23 | 15,4±5,8 | 111 | 59,4±7,04 | >0,05 |
| Avorturi în anamneză | 12 | 8,1±4,37 | 37 | 19,9±4,71 | >0,05 |
| Miom uterin | 5 | 3,4±2,89 | | 3,7±2,72 | <0,01 |
| BIP | 13 | 8,7±4,53 | 41 | 21,9±5,93 | <0,01 |
| TORCH- infecțiile | 4 | 2,7±2,6 | 40 | 21,4±5,88 | <0,001 |

Datele studiului efectuat denotă că majoritatea sarcinilor au evoluat pe un fundal de gestație patologică. Cea mai înaltă rată le revine anemiilor – 20,9±5,82% cazuri în lotul de cercetare și respectiv 12,1±5,23% în lotul de control. În 4,0±3,16% cazuri, s-a întâlnit iminența de avort spontan precoce în lotul de control și de 5,3±3,22% cazuri în lotul de cercetare, pe locul doi situându-se iminența de avort spontan tardiv cu o rată de 0,7±2,72% cazuri în lotul de control și de 5,9±3,37% cazuri în lotul de cercetare. Toate aceste paciente au urmat tratament hormonal pentru a menține sarcina, fapt ce a și condiționat, într-o mare parte, dezvoltarea ulterioară a sarcinii posttermen.

Sarcina posttermen este adesea însoțită de patologia lichidului amniotic, și anume de oligoamnios, apărut drept consecință a scăderii debitului cardiac și creșterii rezistenței în vasele renale. Acest fapt cauzează micșorarea fluxului și perfuziei renale, ca rezultat scade producția de urină de către făt, dezvoltându-se astfel oligoamniosul [5, 7, 10].

În urma studiului efectuat am constatat cu certitudine că cea mai înaltă incidență a oligoamniosului se determină printre sarcinile posttermen, cu o rată de 5,9±1,3%, comparativ cu 1,4±0,7% cazuri atestate la sarcinile la termen, unde prevalează polihidramniosul.

Semnele de îmbătrânire a placentei manifestate prin calcinate, infarcte, depuneri adipoase și subțiere s-au manifestat la pacientele din lotul de control cu o rată de 6,0±3,83%, dintre care 81,8±2,07% în lotul gravidelor cu sarcină posttermen. Diferențele de grup sunt statistic autentice ($p < 0,05$). Deci, patologia anexelor în cadrul sarcinii posttermen rămâne la un nivel destul de ridicat, cu consecințe ulterioare nefaste asu-

pra stării și dezvoltării intrauterine a fătului, precum și pentru evoluția nașterii și complicarea acesteia.

Conform datelor literaturii contemporane, frecvența operațiilor cezariene în timpul travaliului în sarcina posttermen este de 2,59% mai mare, în raport cu nașterile la termen, fapt datorat lipsei de progresiune a fătului (riscul relativ fiind de 2,99%) și suferinței fetale (riscul relativ fiind de 1,3%) [10].

În cadrul studiului efectuat, am constatat că la gestantele din lotul de cercetare, cu sarcină posttermen, nașterea s-a finalizat pe cale naturală în 157 cazuri, ceea ce constituie 83,96±2,07% iar prin operație cezariană în 30 de cazuri, ceea ce constituie 16,04±4,86% cazuri, pe când în lotul de control operațiile cezariene au avut o rată de doar 7,3±2,07%. Indicațiile de bază în lotul de cercetare au fost: hipoxia acută și progresantă a fătului, distocia travaliului, bazinul clinic strâmtat și ineficiența inducției travaliului (fig.2). Această constatare de date ne confirmă o dată în plus cât de mult

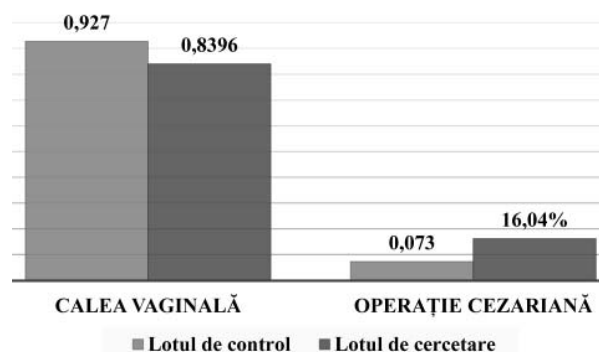


Figura 2. Modalitatea de naștere (%).

crește rata operațiilor cezariene conform indicațiilor în caz de sarcini posttermen.

Conform rezultatelor studiului nostru, nou-născuții din sarcină posttermen în 95% de cazuri au prezentat semne de supramaturitate. În general starea nou-născuților la naștere a fost satisfăcătoare, rata cea mai mare înregistrându-se în grupul apreciat cu 7-8 puncte pentru nașterile posttermen ($43,9 \pm 7,11\%$), iar printre nașterile la termen cei mai mulți nou-născuți au fost apreciați cu 8 și mai multe puncte în 84 cazuri, ceea ce constituie $56,4 \pm 7,96\%$ și în 40 de cazuri ($26,8 \pm 7,12\%$) cu 7-8 puncte. Un număr relativ mare de nou-născuți din nașteri posttermen au fost apreciați cu o notă mai mică de 7 puncte – 49 de cazuri ($26,2 \pm 6,3\%$) au fost apreciați cu 6-7 puncte și 23 de cazuri ($12,3 \pm 4,71\%$) din numărul total al nou-născuților din lotul de cercetare s-au născut într-o asfixie medie, având scorul Apgar 3-5, ceea ce demonstrează că suferința fetală în rândul celor supramaturați are o incidență destul de mare.

Un factor de risc este macrosomia care s-a întâlnit la un nivel foarte înalt printre sarcinile posttermen, având o rată de $11,8 \pm 4,62\%$ cazuri, comparativ cu cele $6,7 \pm 4,02\%$ din nașterile la termen. Prevalența nou-născuților macrosomi este practic de 2 ori mai mare comparativ cu lotul control ($p < 0,05$). Macrosomia s-a soldat cu următoarele complicații: distocia de umerși, paralizia plexului brahial, traumatismul fetal manifestat prin cefalohematom, în $2,0 \pm 0,71\%$ cazuri și fractură de claviculă – $3,1 \pm 1,8\%$ cazuri în lotul de cercetare.

Concluzii.

1. Analiza datelor anamnestice ale pacientelor din studiu ne-au conturat următorii factori de risc de dezvoltare a sarcinii posttermen: primiparitatea ($66,3 \pm 6,7\%$), menarha târzie ($54,0 \pm 7,14\%$), ciclul menstrual neregulat ($59,4 \pm 7,04\%$), unul sau mai multe avorturi în anamneză ($19,9 \pm 4,71\%$), boala inflamatorie pelvină $21,9 \pm 5,93\%$, miomul uterin ($3,7 \pm 2,72\%$), patologii somatice renale ($12,3 \pm 3,67\%$), anemiile ($20,9 \pm 5,82\%$), afecțiunile tractului digestiv ($9,0 \pm 5,71\%$), neurologice ($8,6 \pm 4,97\%$), cardiovasculare ($6,4 \pm 1,6\%$).

2. În urma studiului efectuat am constatat că la gestantele din lotul de cercetare, nașterea s-a finalizat pe cale naturală în 157 cazuri, ceea ce constituie $83,8 \pm 2,07\%$, iar prin operație cezariană - în 30 de cazuri, ceea ce constituie $16,2 \pm 4,86\%$, sau de două ori mai mult decât în lotul de control, unde operațiile cezariene au avut o frecvență de $7,3 \pm 2,07\%$. Indicațiile de bază pentru operația cezariană au fost: hipoxia acută și progresantă a fătului, distocia travaliului, bazinul clinic strâmtat și ineficiența inducției travaliului.

3. La general starea nou-născuților la naștere din lotul de cercetare a fost apreciată ca satisfăcătoare, în 100% cazuri, ei fiind apreciați cu 7-8 puncte după scorul Apgar în $43,9 \pm 7,11\%$ de cazuri, cu 6-7 puncte în $26,2 \pm 6,3\%$ de cazuri; totuși 23 de nou-născuți ($12,3 \pm 4,71\%$) s-au născut într-o asfixie medie, fiind apreciați cu 3-5 puncte.

4. Macrosomia fetală s-a apreciat în $11,8 \pm 4,62\%$ cazuri în lotul de cercetare, comparativ cu $6,7 \pm 4,02\%$ cazuri din lotul de control, traumatismul fetal în lotul de cercetare s-a manifestat prin cefalohematom, în $2,0 \pm 0,71\%$ cazuri, și fractură de claviculă într-un caz ($3,1 \pm 1,8\%$), pe când în lotul de control aceste complicații nu au fost atestate.

5. Patologia anexelor fetale, manifestată prin oligoamnios, s-a depistat în $5,9 \pm 3,07\%$ cazuri în lotul de cercetare, comparativ cu $1,4 \pm 1,05\%$ cazuri în lotul de control, semnele de îmbătrânire a placentei cu o rată foarte înaltă de $81,8 \pm 2,07\%$ în lotul de cercetare, comparativ cu doar $6,0 \pm 3,83\%$ cazuri determinate în lotul de control, denotă o dată în plus incidența sporită a hipoxiei intrauterine a fătului în cazul sarcinii posttermen.

Bibliografie

1. Munteanu I. Tratat de Obstetrică, Buc., 2000. 508-527 p.
2. Paladi G., Cernetchi O. Obstetrică patologică, Vol. II, Ch., 2007, 267-273, 582-604 p.
3. Ștemberg M., Gladun E., Friptu V. Obstetrica fiziologică, Ch., 2001. 135-202 p.
4. Alfirevic Z., Stampalija T., Gillian GML. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. Cochrane Database Syst Rev. 2010
5. American College of Obstetricians and Gynecologists: Management of post-term pregnancy. Practice Bulletin. № 55, 2004. 23-45 p.
6. Zeitlin J, Blondel B, Alexander S, et al. Variation in rates of postterm birth in Europe: reality or artefact BJOG 2007; 114:1097
7. Вученович Ю.Д., Князев С.А., Заякина Л.Б. и др. Переношенная беременность: влияние паритета. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2007. № 5.
8. Димидов В.Н. Ультразвуковая биометрия плода при физиологически развивающейся беременности (нормативы и сравнительная точность). Клиническая визуальная диагностика. М., 2000. 5-18 с.
9. Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Рыбин М.В. Переношенная беременность, 2006. 34-50 с.
10. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовый период. Руководство. Гэотар-Медиа., 2006. 272 с

V.Gavriliuța

CORPII STRĂINI TRAHEOBRONȘICI LA COPII - EXPERIENȚA CLINICII DE OTORINOLARINGOLOGIE

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
IMȘIC Clinica „Em. Coțaga”, Secția Otorinolaringologie

SUMMARY

TRACHEOBRONCHIAL FOREIGN BODIES IN CHILDREN - THE EXPERIENCE OF THE PEDIATRIC ORL CLINIC

Key words: foreign body, aspiration, bronchoscopy, children

Since the introduction of bronchoscopy into the medical practice, the incidence of complications following the extraction of the foreign bodies from the lower respiratory tract was considerably reduced. The aim of this study is to analyze the cases of tracheobronchial foreign bodies, brought via AVIASAN line in recent years, and solved by the pediatric otorhinolaryngology clinic “Em. Coțaga”.

Materials and methods. We performed a retrospective study involving 188 patients with tracheobronchial foreign bodies.

Results. According to our study the predominant age of children who aspirated foreign body in their tracheobronchial tract was from 1 to 2 years (59.6%).

The foreign bodies aspirated into the lower respiratory tract were more often in male (63.3 %) than in female (36.7%).

The localization in the right bronchus of the aspirated foreign bodies predominated (60.1%) compared to the one in the left bronchus (31.9%), and a small number of foreign bodies lodged in the larynx (3.2%).

By origin of foreign bodies predominated the sunflower seeds (30.9%) and walnut kernel (23.9%).

Conclusions

- by age of children aspirated foreign bodies into their lower respiratory tract predominated patients of 1 – 2 years.
- by gender; the male sex was more noticeable in the case of inhaled foreign bodies.
- the location of the aspirated foreign bodies is more often the right bronchus than the left one.
- the origin of the foreign body depended on peculiarities of diet and lifestyle of the population, the age of the child, the games and the interests of the child.
- no any complication or death during or after tracheobronchoscopy in children were recorded.

РЕЗЮМЕ

ТРАХЕОБРОНХИАЛЬНЫЕ ИНОРОДНЫЕ ТЕЛА У ДЕТЕЙ – ОПЫТ ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ЛОР-КЛИНИКИ

После введения в медицинскую практику бронхоскопии частота осложнений после удаления инородного тела из нижних дыхательных путей значительно снизилась. Цель нашего исследования проанализировать случаи трахеобронхиальных инородных тел, обслуженных врачами педиатрической ЛОР-Клиники из Клиники им. Ем. Коцага по линии АВИАСАН в течение последних лет.

Материал и методы. Мы провели ретроспективное исследование, в которое были включены 188 пациентов с трахеобронхиальными инородными телами.

Результаты. В соответствии с нашим исследованием, возраст детей, аспирировавших инородные тела в трахеобронхиальный тракт составлял 1 – 2 года. (59,6 %).

Чаще инородные тела нижних дыхательных путей встречались у мальчиков (63,3%), чем у девочек (36,7%).

Превалировала локализация инородного тела в правом бронхе (60,1%) по сравнению с левым бронхом (31,9%) и небольшим количеством случаев инородных тел гортани (3,2%).

По происхождению инородного тела наблюдалось преобладание семечек подсолнуха, (30,9%) и мякоти грецкого ореха (23,9%).

Выводы.

- по возрасту пациентов, аспирировавших инородные тела в нижние дыхательные пути, отмечено превалирование детей 1 – 2 лет.
- по половому признаку: среди детей, аспирировавших инородное тело, преобладали дети мужского пола.
- по локализации: аспирированные инородные тела чаще определяются в правом бронхе, чем в левом.

- происхождение инородного тела зависит от особенностей питания и стиля жизни семьи ребенка, а также от возраста, игр и интересов ребенка.

- осложнений или смерти во время или после трахеобронхоскопии не было.

Actualitatea. Corpri străini traheobronșici reprezintă una din problemele cele mai grave din patologia respiratorie a copilului, amenințătoare pentru viață, ce înregistrează o rată înaltă în structura mortalității infantile [3].

Episodul aspirației de corp străin constituie o urgență extremă pediatrică, ce se manifestă prin tulburări majore ale funcției respiratorii, precum și prin complicațiile sale de temut. Astfel, se impune o atitudine terapeutică promptă, pentru a evita gravele consecințe care pot surveni, uneori chiar și cu potențial fatal [2, 6].

Conform datelor literaturii de specialitate aspirarea de corpi străini traheobronșici reprezintă circa 11% din urgențele otorinolaringologice. [4, 5].

Statisticile continentului American relevă date elocvente care s-au înregistrat pe parcursul unui an. Astfel, aspirația de corp străin a fost diagnosticată preponderent la copiii cu vârsta cuprinsă între 1-3 ani, cu o frecvență de 56%, rata de deces constituind 7%.

S-a demonstrat că 90% din decesele prin aspirație de corp străin sunt la copii mai mici de 5 ani, 65% din acestea sunt înregistrate la sugari. La copilul mic și preșcolar, însă, predomină aspirațiile accidentale cu jucării, semințe, alune, boabe de fasole, de porumb [7].

Era bronhoscopiei în practica medicală a redus evident complicațiile și mortalitatea pacienților după aspirarea de corpi străini în tractul căilor respiratorii inferioare [1, 3].

Material și metode. Pentru realizarea obiectivelor trasate am efectuat un studiu retrospectiv în care au fost incluși 188 pacienți (copii) cu corpi străini în căile respiratorii inferioare, tratați în spitalele raionale, de către medicii Clinicii ORL a Clinicii „Em. Coțaga”, pe linia AVIASAN.

Rezultate. Este important să se menționeze vârsta copiilor la momentul aspirației de corpi străini în arborele traheobronșic. Debutul afecțiunii cel mai frecvent se produce la vârsta de la un an până la 2 ani, constituind 59,6% cazuri, și de la 2 ani la 3 ani – 15,9% cazuri, un număr mic revine vârstei de 0-1 ani și de la 3 la 15 ani (fig.2).

Incidența maximă la acest grup de vârstă e în deplină concordanță cu datele din literatură [2,6].

Repartiția pe sexe în lotul nostru de studiu ne-a relevat că 63,3% din bolnavi sunt de sex masculin și doar 36,7% sunt de sex feminin, observându-se, în felul acesta, o oarecare predominare a numărului de băieți asupra numărului de fete (fig.2).

Analizând frecvența cazurilor de corpi străini pe zone ale țării, am constatat că mai frecvent au fost diagnosticate în raioanele de Centru și de Nord ale republicii, cu o rată de 30,85% și 30,32% respectiv.

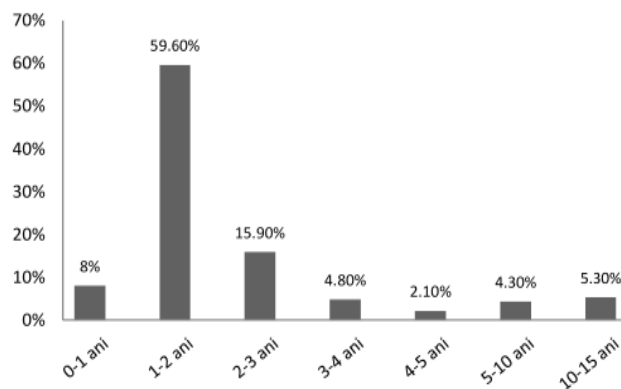


Fig.1. Frecvența corpurilor străini traheobronșici în funcție de vârstă

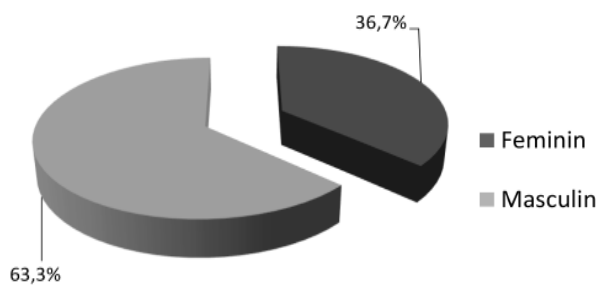


Fig.2. Repartiția după sexe a pacienților

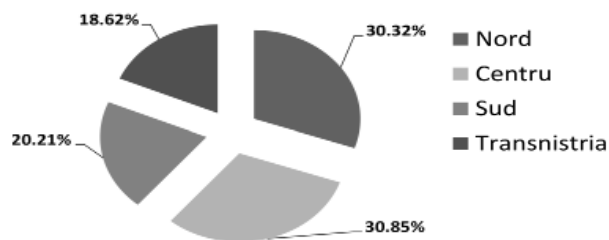


Fig.3. Repartiția cazurilor după zone

Se remarcă o scădere a cazurilor de accidentare cu corpi străini în zonele de Sud (20,21%) și ale părții Transnistrene (18,62%) (fig.3).

Localizarea corpurilor străini în majoritatea cazurilor este în bronhia dreaptă (60,1%) față de bronhia stângă (31,9%), un număr mic de corpi străini fiind depistat în laringe (3,2%) (fig.4).

Această repartiție în lotul nostru de studiu confirmă o dată în plus incidența maximă de corpi străini în bronhia dreaptă, fapt confirmat și de datele din literatură [1, 6].

Bronhoscopia ca metodă obligatorie de diagnostic și tratament în cazul suspjecției de corp străin

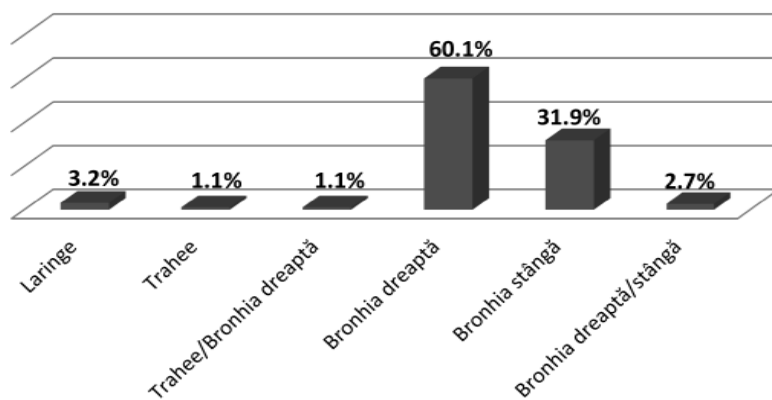


Fig.4. Frecvența corpurilor străini traheobronșici în funcție de localizarea lor

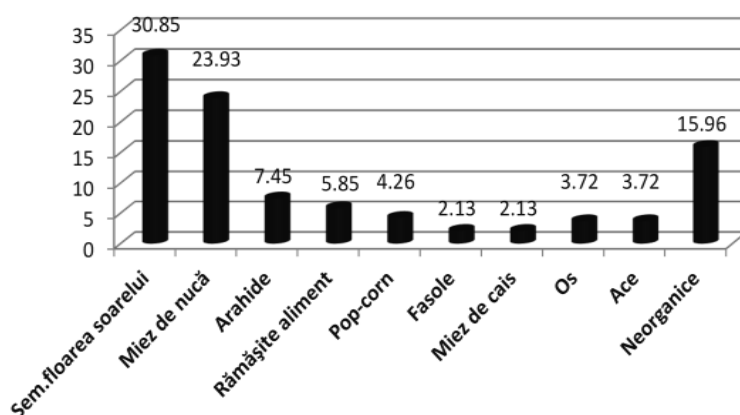


Fig.5. Frecvența corpurilor străini traheobronșici în funcție de natura acestora

traheobronșic, care a fost efectuată numai cu anestezie generală, a constatat predominarea corpurilor străini de origine organică: semințe de floarea soarelui (30,9%), miez de nucă (23,9%), neorganice (15,9%), altele în cantități mai mici (fig.5).

Copiii cu corpi străini de origine organică în studiul nostru au o incidență majoră, fapt ce confirmă datele publicate de un șir de autori [3, 4, 6].

Concluzii

Conform studiului, putem concluziona următoarele:

- după structura de vârstă a copiilor în caz de aspirație a corpurilor străini în căile respiratorii inferioare se atestă o predominare a vârstei de 1-2 ani.
- după gen, predomină sexul masculin față de cel feminin ca frecvență de aspirație a corpurilor străini.
- localizarea corpurilor străini aspirați se atestă mai frecvent în bronhia dreaptă decât în cea stângă.
- organica corpului străin mult depinde de particularitățile alimentației și stilului de viață al populației, de vârsta copilului, jocurile și interesele acestuia.
- complicații sau cazuri de deces în timpul și după traheobronhoscopie la copiii investigați nu au avut loc, pacienții fiind externați în stare satisfăcătoare.

Bibliografie

1. Alaaddin M Salih, MusabAlfaki, and Dafalla M Alam-Elhuda. Airway foreign bodies: A critical review for a common pediatric emergency World J Emerg Med. 2016; 7(1): 5–12
2. Chew HS, Kiaang Tan HK. Airway foreign body in children. Int J Clin Med. 2012;3:655–660].
3. Dehgani N., Ludemann J.P. Aspirated foreign bodies in children : BC Children Hospital emergency room protocol.– 2008 Bibliogr. : p.252-256.
4. Ibekwe U M. Otorhinolaryngological emergencies in a Tertiary Hospital in Port Harcourt. Niger J Clin Pract. 2017; 20:606-9].
5. Haddadi S, Marzban S, Nemati S. Tracheobronchial Foreign-Bodies in Children; A 7 Year Retrospective Study. Iran J Otorhinolaryngol. 2015 Sep;27(82):377-85].
6. Karen B., Ronald S. Pediatric airway foreign body retrieval: surgical and anesthetic perspectives. // Pediatric Anesthesia. Volume 19, Issue Supplement s1, pages 109–117, July 2009.
7. Șciuca S., Ababii I., Maniuc M. Aspirația corpurilor străini în căile respiratorii la copil, Protocol clinic național Chișinău, 2015, p. 31].

V. Ciobanu^{1,2}, Alina Craciun^{1,2}, Rodica Manole²
O NOUĂ METODĂ DE TRATAMENT AL RECIDIVELOR DE PROLAPS UTERIN TOTAL

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

¹ Catedra Obstetrică și Ginecologie nr.2,

² Institutul Mamei și Copilului

Prolapsul organelor genitale reprezintă căderea din poziția anatomică a uterului, vezicii urinare, rectului. Această patologie poate provoca disconfort, presiune vaginală, incontinență urinară, defecație dificilă, disfuncție sexuală etc. și afectează negativ calitatea vieții femeilor. Deși se poate întâlni și la femeile tinere, incidența maximă este la femeile cu vârsta peste 60 ani. Luând în considerare îmbătrânirea populației, se estimează că în următoarele decenii numărul femeilor cu prolaps genital va crește cu 50% [4]. Se estimează că o femeie din opt va suferi o procedură de corecție a prolapsului până la vârsta de 80 de ani, 11,9% din acestea vor necesita o nouă intervenție chirurgicală pentru tratamentul unei recidive, iar 30% din ele vor necesita o intervenție chirurgicală pentru corecția prolapsului unui alt compartiment [5].

Printre factorii de risc favorizanți pentru dezvoltarea prolapsului organelor genitale se enumeră nașterile per vias naturalis patologice (îndelungate, cu extracție instrumentală a fătului, făt macrosom), multiparitatea, vârsta, obezitatea, tulburările de țesut conjunctiv, statutul menopauzal, constipația cronică, fumatul [4].

În funcție de organul care prolabează, există diferite tipuri de prolaps. Prolapsul vaginal se întâlnește atunci când fasciile dintre vezica urinară și rect se deteriorează, iar pereții vaginali se destind condiționând apariția următoarelor forme de prolaps vaginal:

- Cistocelul – prolapsul vaginal anterior – este o formă de prolaps în care vezica urinară prolabează prin vagin în diverse grade (fig.1). Acesta se poate asocia cu pierderi de urină la efort, iar în stadii avansate prezintă dificultăți în evacuarea urinei și infecții urinare recurente.

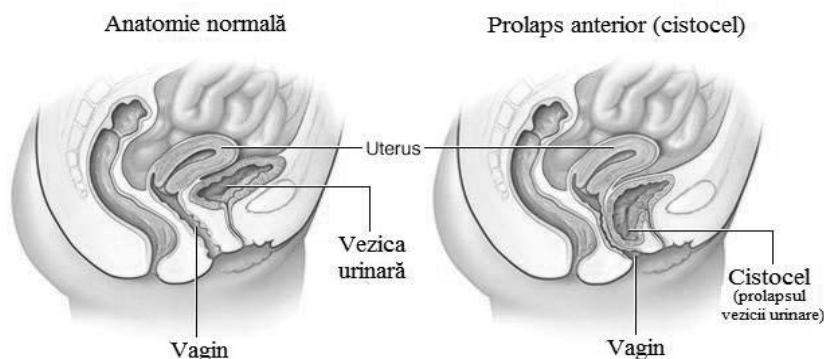


Fig. 1. Prolapsul vaginal anterior – cistocel [6]

- Rectocelul – prolapsul vaginal posterior – reprezintă prolabarea rectului prin peretele vaginal posterior (fig.2). În formele avansate duce la tulburări de defecație, cu senzația de golire incompletă a rectului.

- Elitrocелul (enterocелul) – prolabarea anșelor intestinale prin fundul de sac Douglas.

Prolapsul uterin reprezintă căderea uterului prin vagin în diverse grade, datorită slăbirii aparatului de susținere (fig.3). Prolapsul uterin este întotdeauna însoțit de prolaps vaginal. În stadii avansate, uterul împreună cu pereții vaginali ies în întregime prin vagin și se pot răni și infecta.

Există 3 grade de prolaps uterin:

- Grad I – prolaps incipient – colul uterin este situat deasupra inelului vulvar;

- Grad II – prolaps parțial – colul uterin se vizualizează la nivelul orificiului vulvar sau se exteriorizează la efort;

- Grad III – prolaps total – uterul este exteriorizat permanent sau se exteriorizează în ortostatism împreună cu pereții vaginali, vezică și rect.

Metodele de tratament ale prolapsului genital sunt foarte numeroase (peste 200 de procedee tehnice), ceea ce demonstrează imperfecțiunea și imposibilitatea refacerii adecvate a aparatului de susținere a plan-

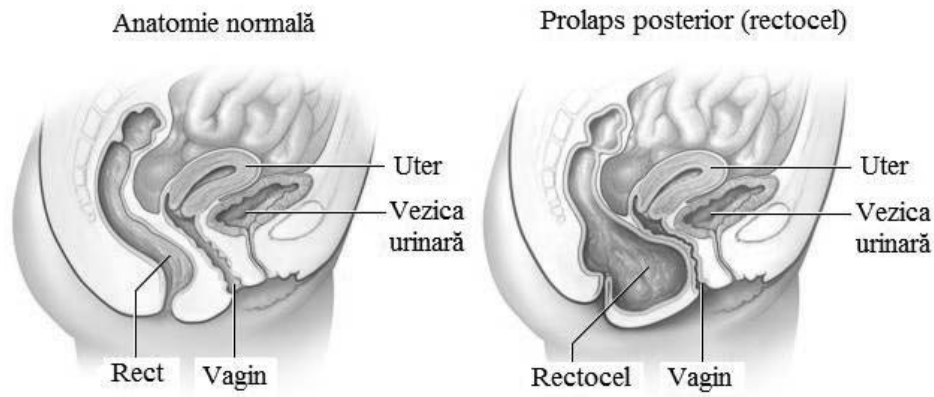


Fig. 2. Prolapsul vaginal posterior – rectocel [6]

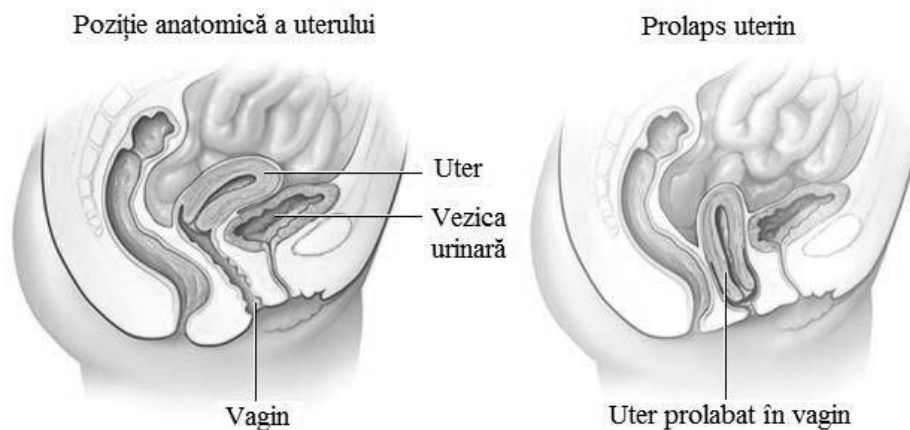


Fig. 3. Imagini de comparație între uterul în poziție anatomică normală și prolapsul uterin [6]

șeului pelvian. Mulți medici practică operații standard care, fie că nu se mai practică, fie că sunt neadecvate pentru diversele forme de prolaps, ceea ce poate duce la apariția recidivelor.

Tratamentul conservator poate fi de ajutor în formele incipiente. Pentru a preveni și a reduce riscul de avansare a prolapsului uterin incipient, Mayo Clinic vine cu următoarele recomandări [6]:

- efectuarea regulată a exercițiilor Kegel – acestea întăresc mușchii pelvisului, îndeosebi după o naștere vaginală;
- prevenirea și tratamentul constipației – aport suficient de lichide, consumul alimentelor bogate în fibre;
- evitarea ridicării greutăților sau ridicarea corectă a acestora;
- evitarea adaosului ponderal patologic – menținerea greutății ideale.

Pesarul vaginal este un inel din plastic sau din cauciuc care se introduce în vagin și susține țesuturile. Acesta trebuie îndepărtat în mod regulat pentru curățare.

Managementul chirurgical de restaurare are următoarele obiective [1, 2]:

- restaurarea anatomiei vaginale normale;
- restaurarea sau menținerea funcției vezicii urinare;
- restaurarea sau menținerea funcției intestinului rect;
- restaurarea sau menținerea funcției sexuale normale.

Tratamentul chirurgical primar ales depinde de mai mulți factori, precum forma anatomo-clinică, prezența incontinenței urinare sau fecale, starea generală de sănătate, vârsta, păstrarea funcției de procreare, preferințele pacientei etc. [3]. Cele mai frecvente proceduri de restaurare pentru prolapsul vaginal anterior și posterior sunt colporafia anterioară și posterioară, acestea reprezentând 90% din toate operațiile de prolaps [2].

În general, în chirurgia prolapsului uterin există 2 abordări principale [2]:

1. Abordul vaginal – care include histerectomia vaginală, colporafia anterioară și posterioară, culdoplastia McCall, operația Manchester cu amputarea colului uterin și suspensia uterului la ligamentele cardinale, colpopexia prespinoasă și sacrospinoasă, procedeul Le Fortes, reconstrucția perineului etc.

2. Abordul abdominal prin laparotomie sau laparoscopie – include histerectomia, colpopexia sacra-

lă, suspendarea bontului vaginal, restaurarea peretelui vaginal posterior etc.

Plasa sintetică se utilizează pe o scară tot mai largă în ultima perioadă de timp și este indicată formelor avansate de prolaps utero-vaginal, unde țesuturile sunt atât de slabe, încât nu pot face față solicitărilor și nu pot asigura un rezultat stabil în timp. Reacția fiecărui individ la implantarea de meșe sintetice este diferită, iar neacceptarea acestora de către țesuturi nu poate fi prevăzută anterior operației. Din acest motiv alegerea acestei metode rămâne o alternativă de tratament în cazurile când oricare alte procedee nu sunt eficiente. Meșa sintetică este de patru tipuri, clasificarea realizându-se în funcție de valoarea dimensională a porilor materialului. Se preferă plasele monofilament, cu pori de dimensiuni mari (10 μm vs. mai puțin de 1 μm, cât măsoară majoritatea bacteriilor), care favorizează angiogeneza și integrarea tisulară a plasei [3]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomandă utilizarea meșelor atât în prolapsul uterin (sacroproxiie infracoccygiană, sacrohisteropexie) cât și în prolapsul bontului vaginal sau bolții vaginale (sacrocolpopexie, sacropexie infracoccygiană), de asemenea descrie și tehnicile pentru intervențiile laparoscopice [7]. A fost demonstrat că utilizarea meșelor sintetice este mult mai efektivă decât restaurarea cu țesuturile native, aceasta din urmă ducând de multe ori la recidivele prolapsului uterin.

Printre factorii de risc ai recidivelor de prolaps uterin se enumeră obezitatea, vârsta mai tânără a femeii la prima intervenție, adaosul ponderal patologic.

Prezentăm în continuare ultimele două cazuri clinice din cele 8 operate de prolaps uterin recidivant, în managementul cărora a fost utilizată metoda nouă de tratament – exteriorizarea uterului din cavitatea peritoneală în peretele abdominal.

Caz clinic 1

Pacienta F.R., 69 ani, a fost internată în mod planic (pentru tratament chirurgical) în secția Ginecologie Chirurgică, Institutul Mamei și Copilului, cu diagnosticul: Prolaps uterin total recidivant. Incontinența urinei. HTA gr. II-III, RA foarte înalt. Cardiopatie hipertensivă cu disfuncție diastolică. IH II NYHA. Diabet zaharat tip II. Coxartroză.

La internare acuză disconfort la efort fizic, incontinență urinară, dureri moderate hipogastrice, care au apărut în urmă cu 3 luni. Anamneza ginecologică relevă că în urmă cu un an și jumătate pacienta a suportat o intervenție chirurgicală *Colporafie mediană cu colpocleizis*, din cauza prolapsului uterin total. La examenul vaginal s-a determinat: organele externe normal conformate, vaginul și uterul cu prolabare totală din vagin; anexele bilateral nu se palpează; eliminări seroase din vagin. Analizele de laborator (analiza generală a sângelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei) au arătat valori încadrate în limitele normelor.

Luând în considerare acuzele pacientei și datele examenelor clinico-paraclinice, s-a luat decizia de a efectua tratament chirurgical. Acordul pacientei a fost primit.

A fost efectuată intervenția chirurgicală: *Laparotomie transversală suprapubiană. Exteriorizarea uterului din cavitatea peritoneală în peretele abdominal. Drenarea cavității peritoneale și a spațiului subaponeurotic. Colpocleizie în mod clasic.*

Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Drenurile au fost înlăturate în a 2-a și a 3-a zi postoperator. Pacienta a fost externată în a 10-a zi după intervenția chirurgicală, în stare satisfăcătoare, cu recomandările necesare.

USG postoperator (2 luni și 7 luni de la intervenție): Uterul de formă obișnuită, în retroversie, de dimensiunile: lungimea – 49 mm, lățimea – 35 mm, DAP – 41 mm. Endometrul nu se vizualizează. Uterul cu vascularizare obișnuită. Echo-Doppler pe arterele uterine: dreapta – PI- 2,17, RI- 0,87, S/D- 7,58, stânga – PI- 2,13, RI- 0,87, S/D- 6,86. Ovarul drept de dimensiuni 20x19 mm, structura omogenă. Ovarul stâng nu se vizualizează.

Caz clinic 2

Pacienta L. C., 63 ani, a fost internată în mod planic (pentru tratament chirurgical) în secția Ginecologie Chirurgică, Institutul Mamei și Copilului, cu diagnosticul: Prolaps uterin total recidivant.

La internare acuză dereglări de micțiune, care au apărut cu 2 ani în urmă. Anamneza ginecologică relevă că în urmă cu 6 ani a fost efectuată operația Manchester din cauza prolapsului uterin total. La examenul vaginal s-a determinat: organele externe normal conformate, vaginul și uterul cu prolabare totală din vagin; anexele bilateral nu se palpează; eliminări seroase din vagin.

Luând în considerare acuzele pacientei și datele examenelor clinico-paraclinice, s-a luat decizia de a efectua tratament chirurgical. Acordul pacientei a fost primit.

A fost efectuată intervenția chirurgicală: *Laparotomie transversală suprapubiană. Exteriorizarea uterului din cavitatea peritoneală în peretele abdominal. Drenarea cavității peritoneale și a spațiului subaponeurotic. Colpocleizie în mod clasic.*

Perioada postoperatorie a decurs fără complicații. Drenurile au fost înlăturate în a 2-a și a 3-a zi postoperator. Pacienta a fost externată în a 6-a zi după intervenția chirurgicală, în stare satisfăcătoare, cu recomandările necesare.

USG postoperator (1 lună și 6 luni de la intervenție): Uterul de formă obișnuită, în anteversie, de dimensiuni: lungimea – 49 mm, lățimea – 36 mm, DAP – 31 mm. Endometrul nu se vizualizează. Uterul cu vascularizare obișnuită. Echo-Doppler pe arterele uterine: dreapta – PI- 2,67, RI- 0,90, S/D- 3,71, stânga – PI- 1,48, RI- 0,62, S/D- 2,65. Ovarul drept de dimen-

siuni 21x10 mm, structura omogenă. Ovarul stâng nu se vizualizează.

Descrierea tehnicii chirurgicale

“Exteriorizarea uterului din cavitatea peritoneală în peretele abdominal”

Indicații: în caz de prolaps uterin recidivant la paciențe vârstnice, după operația Manchester, colporafie mediană cu colpocleizie.

Condiții: uterul prolapsat cu tubul vaginal trebuie să aibă așa o lungime, încât să permită exteriorizarea din cavitatea peritoneală în peretele abdominal. De asemenea, e bine ca pacientele să nu fie obeze.

Tehnica operatorie este constituită din două etape: una – abdominală și a doua – vaginală.

Etapa I (abdominală). Se efectuează laparotomie transversală suprapubiană, e de dorit cât mai joasă. Uterul cu tubul vaginal se exteriorizează din cavitatea abdominală și se plasează între mușchii drepti abdominali și aponeuroză, păstrând poziția lui anatomică. Se suturează peritoneul și mușchii drepti abdominali, lăsându-se între ei o fereastră necesară după volum, ca să nu se stranguleze și să nu diminueze alimentarea sangvină a organului exteriorizat. Se poate scoate corpul uterin fără anexe, împreună cu ele și cu colul

uterin sau chiar bolta vaginală, după cum permite lungimea tubului vaginal și grosimea peretelui abdominal al femeii. Peritoneul și mușchii se suturează cu material resorbabil, de obicei cu Catgut. În continuare se fixează peretele posterior uterin și ligamentele utero-sacrate de suprafața anterioară a mușchilor drepti abdominali. Apoi se suturează suprafața anterioară a uterului cu ligamentele rotunde și suprafața istmului (dacă e posibil) de suprafața posterioară a aponeurozei. Fixarea uterului de mușchi și fascia abdominală se face cu material sintetic resorbabil. Înainte de fixare, pereții uterini se răzuiesc cu bisturiul, ca uterul să adere intim, singur, de mușchi și aponeuroză. Se drenează cavitatea peritoneală și spațiul în care e plasat uterul bilateral. Se suturează pe etape aponeuroza, țesutul adipos și pielea.

Etapa II (vaginală). Se efectuează colpocleizie în mod clasic.

Drenurile se vor menține 2-3 zile. Externarea se va face la a 5-6-a zi. Se va efectua examen ecografic al uterului și anexelor la a 2-a și a 5-a zi după intervenție, apoi în dinamică, peste 1, 3, 6 luni. RMN la o lună este eficient pentru a aprecia starea, viabilitatea și locul aflării uterului cu anexele.



Fig. 4. Uter exteriorizat deasupra mușchilor drepti abdominali, suturarea peritoneului și a mușchilor drepti.



Fig. 5. Sutura peretelui posterior uterin pe stânga de mușchiul drept abdominal stâng



Fig. 6. Răzuirea peretelui uterin anterior.



Fig. 7. Fixarea peretelui uterin anterior de aponeuroză pe dreapta



Fig. 8. Suturarea peretelui uterin anterior pe stânga de aponeuroză

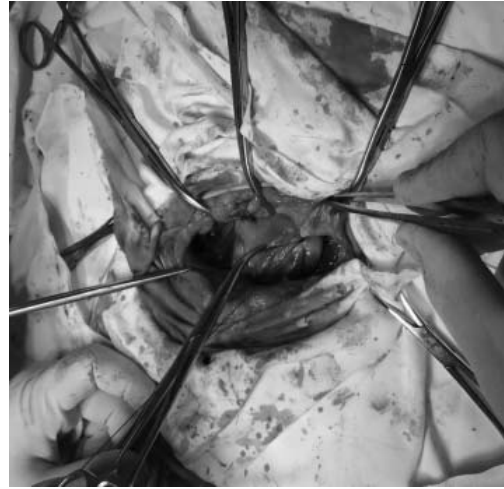


Fig. 9. Suturarea aponeurozei și fixarea fundului uterin de aceasta



Fig. 10. Drenarea cavității abdominale



Fig. 11. Drenarea spațiului subaponeurotic



Fig. 12. Inițierea etapei a II-a – colpocelezie



Fig. 13. Finalizarea etapei a II-a – colpoceleziei



Fig. 14. La 1 lună postoperator – locul aflării uterului exteriorizat din cavitatea peritoneală în peretele abdominal (spațiul aponeurotico-muscular)

Concluzie: Această metodă de tratament poate fi o alternativă a numeroaselor variante cunoscute de tratament chirurgical al prolapsului uterin total și se recomandă în caz de eșec al primei intervenții chirurgicale sau când există factori de risc cunoscuți pentru recidivarea prolapsului uterin.

Bibliografie

1. Cvach K., Dwyer P., Surgical management of pelvic organ prolapse: abdominal and vaginal approaches, *World J Urol*, 2011,
2. Maher C., Feiner B., Baessler K., Schmid C., Surgical management of pelvic organ prolaps in women (Review), *The Cochrane Collaboration, The Cochrane Library* 2013, Issue 4, 341 p.
3. Poenaru M. O., Sterie I. E., Braicu F., Stănescu A. D., Pleș L., Indicațiile moderne ale plaselor sintetice în tratamentul chirurgical al prolapsului genital, *revista ginecologia+ro*, anul VI, Nr. 20, 2/2018, pag. 42-46.
4. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Pelvic Organ Prolaps, Practice Bulletin Number 176, *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 129, No. 4, april 2017, pag. e56-e72.
5. Bratila E., Conceptul perineologic în tratamentul tulburărilor de statică pelvină, *Rezumatul tezei de doctorat*, 2010, 32 p.
6. MAYO Clinic, Pelvic organ prolaps, 2017, <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pelvic-organ-prolapse/symptoms-causes/syc-20360557> (accesat la 26 iunie 2018)
7. NICE guidance <https://www.nice.org.uk/guidance/conditions-and-diseases/gynaecological-conditions/uterine-prolapse#panel-interventional-procedures-guidance> (accesat la 26 iunie 2018).
8. Bratila E., Conceptul perineologic în tratamentul tulburărilor de statică pelvină, *Rezumatul tezei de doctorat*, 2010, 32 p.

Alexandru Cicala, Igor Sorocenu

MĂSURI INDIVIDUALE DE PREVENIRE A INFRAȚIUNII DE PROVOCARE ILEGALĂ A AVORTULUI

Academia „Ștefan cel Mare” a Ministerului Afacerilor Interne al Republicii Moldova

Academia „Ștefan cel Mare” a Ministerului Afacerilor Interne al Republicii Moldova, Facultatea de Drept

SUMMARY

INDIVIDUAL MEASURES TO PREVENT THE DELICT OF ILLEGAL ABORTION

Keywords: individual prevention, abortion, illegal abortion challenge, persuasive measures, coercive measures, measures of individual victimology.

In this scientific article, are highlighted and analyzed measures for individual prevention of the offense of illegal abortion which are to be applied to the potential offender as well as to the victims. In this type of crime, the actions of both the offender and the victim are voluntary, and directed to causing damage, but their character does not always coincide with your desire, and, in this context, the importance of implementing preventive measures towards the categories of persons outlined above is highlighted.

РЕЗЮМЕ

ИНДИВИДУАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЮ НЕЗАКОННОГО АБОРТА

Ключевые слова: индивидуальная профилактика, аборт, незаконный производство аборта, меры убеждения, принудительные меры, меры индивидуальной виктимизации.

В этой статье принимаются и анализируются меры по индивидуальной профилактике правонарушения незаконного производства аборт, применяемого к потенциальному преступнику и жертвам. В соответствии с этим видом правонарушений действия как исполнителя, так и жертвы являются доброжелательными в причинении вреда, но их характер не обязательно совпадает с желанием, и в этом контексте важно принимать меры в отношении категорий лиц, упомянутых выше.

Introducere. Prevenire individuală include activitatea întreprinsă în privința unor persoane concrete, al căror comportament intră în conflict cu normele juridice. Acest tip de activitate preventive este îndreptată asupra unei persoane concrete și a micromediului sau social, întrucât modul de viață pe care îl duce individul poate să semnaleze faptul că în viitorul apropiat el va comite, posibil, o crimă.

Noțiunea de prevenire individual menționată mai sus, este acceptată unanim de majoritatea autorilor: Mihail Bîrgău, Gheorghe Gladchi, Iurie Larii, Igor A. Ciobanu și alții.[1, p.166; 2, p.144; 3, p.107; 4, p.448; 5, p.167-168]

În opinia autorilor enunțați, prevenirea individuală presupune, în primul rând, acțiunea asupra acelor persoane din partea cărora se poate aștepta comiterea infracțiunilor și asupra mediului lor social. Această formă de activitate se prezintă ca un lucru bine orientat cu un om concret și cu ambianța lui imediată.

Obiecte ale unei asemenea prevenirii sînt indivizii, ale cărora conduită și mod de viață denotă posibilitatea reală de comitere a infracțiunilor. Opiniile, motivele, sistemul orientărilor valorice ale personalității pot servi drept temei pentru efectuarea influenței pre-

ventive numai în cazul în care s-au manifestat printr-o conduită antisocială.

Pornind de la mecanismul conduitei criminale, prevenirea individuală trebuie orientată spre personalitate și trăsăturile ei negative, spre mediul care formează această personalitate, precum și spre condițiile, circumstanțele, situațiile ce favorizează sau contribuie la favorizarea săvârșirii infracțiunilor. Este vorba despre activitatea nemijlocită a subiecților corespunzătoare, adică a celorla de la care provine această influență.

Rezultate și discuții. Conform literaturii de specialitate, măsurile profilaxiei individuale pot fi clasificate în:

a) Măsuri de convingere - cuprinde un ansamblu de măsuri educative și explicative, în scopul schimbării atitudinii persoanei față de valorile social-umane, înlăturînd tendințele și manifestările negative. Totodată, aceste măsuri se bazează pe discuții individuale sau colective, stimularea persoanei pentru a participa la diverse activități social pozitive etc.

b) Măsuri de constrângere - se bazează exclusiv pe lege. Aceste măsuri sunt realizate pe calea aplicării unor măsuri de influență diferite, în funcție de natura juridică, de conținut și scopuri, însă ele toate trebuie

să fie reglementate de normele juridice ale diferitelor ramuri de drept: civil, administrativ etc.

c) Măsuri de ajutorare – din punctul nostru de vedere este una din cele mai efective metode însă se aplica mai rar, deoarece implică cheltuieli serioase din partea statului și cuprinde întreprinderea măsurilor care sunt orientate spre înlăturarea direct a cauzelor și condițiilor generatoare de crimă. Formele ajutorului poate să fie: medical, psihologic, tehnic etc.[5, p.167-168].

În această ordine de idei, definim prevenirea individuală care constă dintr-un complex de activități orientate spre identificarea persoanelor predispuse de a comite infracțiuni, de luare a lor la evidență și aplicare în privința lor a măsurilor educative, în scopul de a le determina să-și schimbe modul de viață, să întrerupă activitatea infracțională, precum și formarea la acestea a unor abilități în stilul respectării normelor etic-morale și juridice.

Activitatea individuală profilactică se desfășoară de către organele de poliție în strânsă colaborare cu organele ocrotirii sănătății, colectivele de muncă, organizațiile obștești, instituțiile de învățământ.

Ca urma, atestăm următoarele elementele principale ale profilaxiei individuale:

- identificarea persoanelor predispuse să comită infracțiuni;
- luarea acestora la evidență profilactică;
- exercitarea influenței educative, pozitive asupra persoanei supuse profilaxiei.

Totodată, activitatea profilactică individuală se va încununa cu succes doar atunci când se vor identifica corect:

1. persoanele care prezintă un pericol real pentru societate și necesită luarea la evidență și aplicarea măsurilor educative;
2. acțiunile educative care trebuie să fie complexe și adecvate, în funcție de caracteristicile obiectului profilaxiei;
3. subiecții profilaxiei, funcționarii poliției și alte persoane participante la acest proces trebuie să dispună de experiență în activitatea educativă cu aceste categorii de persoane.[6, p.85].

Referindu-ne nemijlocit la cercetarea noastră și reieșind din specificul comiterii, considerăm că prevenirea individuală a infracțiunii de provocare ilegală a avortului se poate realiza prin întreprinderea acțiunilor în două mari direcții:

- măsuri îndreptate nemijlocit asupra femeilor însărcinate sau conform literaturii de specialitate întreprinderea măsurilor de victimologie individuală;
- măsuri îndreptate asupra persoanelor care intenționează, pregătesc sau se află la etapa de comitere a infracțiunii de provocare ilegală a avortului.

Aceste două direcții descrise mai sus, de obicei sunt valabile pentru prevenirea cazurilor de provocare ilegală a avortului, lipsirea de viață la dorința persoa-

nei și altele. La această infracțiune acțiunile provocatorului ce cauzează daune intenționate sunt predispuse la cauzarea prejudiciului, cu toate că caracterul lui nu întotdeauna corespunde probabilității. În cadrul acestor fapte, acțiunile făptuitorului sau a victimei benevole sunt îndreptate spre provocarea unui prejudiciu, însă caracterul acestora nu îndotdeauna coincide cu dorința și, în acest context reesă importanța întreprinderii măsurilor în baza direcțiilor enumerate supra. Evident, că în practică este vorba de un complex de măsuri, îndreptate la preîntâmpinarea celei infracțiuni, în care momentul inițial este caracterizat prin rugămintea victimei sau acțiunile ei proprii îndreptate la cauzarea daunei.[7, p.272].

În această ordine de idei, întru prevenirea infracțiunilor de provocare ilegală a avortului sunt necesare de întreprins măsuri, în baza celor două direcții enunțate mai sus. Astfel, enumerăm următoarele măsuri:

- *Întreprinderea măsurilor de convingere asupra persoanelor care sunt predispuse de a se supune unui avort criminal și explicarea riscului care este supusă în momentul provocării și complicațiile medicale care pot surveni pe viitor, prin desfășurarea diferitor campanii.*

Acțiunea întreprinsă asupra potențialelor victime trebuie să includă și avertizarea despre posibilitatea atragerii la răspundere penală a persoanei care a acuzat daună la rugămintea ei. Această avertizare, în dependență de circumstanțele concrete, poate fi sub forma contactului direct cu potențiala victimă sau cu potențialul provocator de daune. Scopul acțiunii este, obținerea refuzului de a comite infracțiunea de provocare ilegală a avortului.

În afară de acțiunea directă asupra potențialilor participanți la infracțiune, este necesar de a folosi pe larg măsurile ce exclud sau tergiversează punerea în aplicare a intenției infracționale, chiar dacă refuzul nu s-a soldat. Dintre aceste măsuri putem menționa, organizarea supravegherii asupra potențialei victime din partea rudelor, vecinilor, societății la locul de trai și studii, poliției. Un loc deosebit în direcția profilaxia victimologice individuală îl ocupă supravegherea medicală și controlul pentru asemenea infracțiune ca provocarea avortului ilegal. Acolo unde este posibil, trebuie de izolat potențiala victimă de persoana ce intenționează la rugămintea ei să provoace daună sănătății. Lichidarea posibilităților de a comite infracțiune se poate de efectuat și la etape mai îndepărtate din contul lichidării condițiilor ce contribuie la infracțiune.

Un efect mai eficient cu caracter profilactic poate fi obținut din contul acțiunii pozitive de lungă durată, ce asigură formarea pozitivă a personalității și este legat de educația sexuală, formarea ideilor morale despre datorită de cetățean, educarea etico – morală, precum și explicarea consecințelor care pot surveni în urma recurgerii la asemenea procedură.

Conform opiniei autorilor Ionel Lulu Groza, Vasile Astrărăstoae, avortul este o procedură fără pericol în acele țări unde este legalizat, accesibil pentru toate femeile și efectuat în condiții de buna dotare. În țările dezvoltate mortalitatea legată de avort alcătuiește 1 caz la 100 000 de proceduri. Asadar, în SUA la efectuarea a 170 000 de întreruperi chirurgicale ale sarcinii în primul trimestrul de sarcină, frecvența complicațiilor care au necesitat spitalizare a alcătuit 0,71 la 1000 cazuri; frecvența complicațiilor neînsemnate - 8,46 la 1000 cazuri. În țările înalt dezvoltate nivelul sporit al morbidității și mortalității din motive de avort nelegal reprezintă o mare problemă. [8, p.138].

După datele OMS, 20 milioane de avorturi criminale, efectuate în întreaga lume anual, sunt cauza de deces a 50000-100000 femei, iar nivelul mortalității alcătuiește 250-500 cazuri de decese la 100000 avorturi. Complicațiile majore fiind infecția, hemoragia și traumatismul uterin. După unele date, de la 23 la 60% cazuri de decese materne în lume nu se înregistrează.

Pacienta de vîrsta mai mare, multipara și cu termen mai avansat de sarcină reprezintă un risc major de complicații. Metoda de efectuare a avortului ilegal de asemenea se ia în considerare. [9, p.481].

Totodată, autorul român Natalia Drugescu consideră că consecințele avortului provocat ilegal se suprapune cu cauzele morții, ca în cazul complicațiilor septice. La început infecția este localizată la uter și anexe apoi se extinde spre cavitatea peritoneală (peritonită) și în final se generalizează, dînd avortul toxicoseptic (fenomene toxice sunt legate de dezintegrarea microbilor care eliberează endotoxine microbiene) cu insuficiență hepatică și renală. Clinic apar icterul și anuria. Starea clinică gravă a femeii impune atitudini terapeutice radicale mergînd pînă la histerectomie totală. Această îndreptare a uterului și anexelor constituie infirmitate gravă cu pierderea unui organ și a funcției acestuia – sănătatea reproductivă. [10, p.128].

Nu mai puțin important, este menționarea urmărilor psihologice care intervin în urma avortului ilegal cît și cel legal, la multe femei și cu certitudine se poate instala trauma post-avort care variază de la persoană la persoană în ceea ce privește sentimentele, simptomele, intensitatea și timpul în care apare (imediat după avort, dar chiar și la 5-10 ani de la acesta). Sindromul post-avort se manifestă prin simptome ca: sentimente de vinovăție și pierdere irecuperabilă, tristețe, depresie, pesimism, teamă nejustificată, atacuri de panică, izbucniri de mînie sau furie, insomnii, somn agitat, frânturi de imagini din timpul avortului, coșmaruri cu privire la avort sau copil, izolare socială și retragere din relațiile cu cei din jur, în special cu cei implicați în decizia de avort (cum ar fi tatăl copilului), inhibarea vieții emoționale (indiferență, labilitate emoțională), dificultatea de a oferi dragoste sau sentimente tandre. Acestea pot genera consecințe serioase, cum ar fi disfuncțiile sexuale (pierderea sentimentului de plăcere

din timpul actului sexual, aversiune în legătură cu sexul sau dezvoltarea unui stil de viață ce duce la promiscuitate), pierderea respectului față de sine, gânduri sau încercări de sinucidere, intensificarea consumului de alcool, tutun sau droguri, tulburări ale comportamentului alimentar, probleme ale cuplului, divorț, avorturi repetate, etc.[11].

În acest context, intervenim cu propunerea de petrecerea campaniilor de informare și consiliere a femeilor care se confruntă cu o astfel de problemă. Așadar, grupul țintă îl reprezintă femeile fertile, tinerele minore care provin din familii social vulnerabile, duc un mod de viață activ-sexual și nu frecventează medicul de familie sau medicul obstetric ginecolog.

Prin implementarea a astfel de campanii se va urmări oferirea femeilor care sunt însărcinate și care ajung în situația de a renunța la sarcină sau de a-și abandona copilul, sprijinul necesar pentru evitarea și chiar înlăturarea situației de risc sau factorii ce poate apărea și pe care nu o pot rezolva fără consiliere și ajutor din partea personalului specializat, scopul de bază fiind formarea unei familii.

În vederea acordării sprijinului și consilierii, odată cu apariția cazurilor de risc sau pentru prevenirea acestora, în fiecare centrul raional de înființat echipe mobile de prevenire sarcinii nedorite și informarea asupra educației contraceptive și planning familial. Echipele vor fi formate dintr-un asistent social, un asistent medical și un specialist psiholog.

Pentru o funcționabilitate eficientă a campaniei este necesară implicarea directă a rudelor, a vecinilor, sau chiar a publicului larg care cunosc informație despre femeile însărcinate care se află în situațiile de risc și sunt predispuse de a recurge la procedura de înlăturarea sarcinii în afara instituțiilor medicale. Această categorie de persoane, la apariția situației descrise, vor anunța imediat unul din membrii echipei pentru o reacționare promptă și obținerea unui rezultat pozitiv. Orice tergiversare a timpului de reacție din partea acestora poate duce la consecințe ireversibile asupra vieții și sănătății femeii însărcinate.

Totodată, această campanie se va axa pe cinci direcții mari, astfel că obiectivele majore ale acesteia sunt:

- Scăderea incidenței sarcinii nedorite în rândul adolescentelor;
- Reducerea numărului avorturilor ilegale în rândurile femeilor care se află în situație de risc;
- Reintegrarea socială, familială, școlară și profesională a femeilor care intră în categoria beneficiarilor direcți ai campaniei;
- Creșterea gradului de implicare a comunității locale și a celorlalte instituții ale statului.
- Asigurarea efectuării legale și în condiții sigure a avortului.

Beneficiarele directe ale campaniei sunt: femeile care trăiesc în condiții grele de viață, cu risc social crescut, care se află în situația de a recurge la un avort

ilegal, femeile care anterior au recurs la procedura de avort în condiții de spitale dar provin din familii sociale vulnerabile, adolescentele active sexual aflate la evidențele speciale la asistentul social din localitate și altele categorii similare.

Concomitent, membrii echipei mobile care vor activa în cadrul acestei campanii, în colaborare cu personalul din cadrul celorlalte instituții și organisme ne-guvernamentale, vor acorda sprijinul necesar acestor persoane care va cuprinde:

- explicarea consecințelor care pot surveni în urma provocării unui avort ilegal cât și legal;
- consilierea psihologică și socială;
- cultura sexuală și contraceptivă;
- planning familial;
- suport și orientare necesară întru reducerea la maxim a acțiunilor de recurgere la cazurilor de avorturi ilegale.

Activitatea acestor echipe mobile deosebit se va direcționa spre identificarea persoanelor care practică activitatea de provocare ilegală a avortului și denunțarea organelor de drept din localitate.

În această ordine de idei, făcând o concluzie a celor relatate mai sus și reeșind din specificul componenței infracțiunii în cauză, în primul rând trebuie de atras o atenție la profilaxia din compartimentul victiminologiei, deoarece anume victimele sunt inițiatorii active a infracțiunii de provocare ilegală a avortului.

Referitor la a doua direcție de bază privind întreprinderea măsurilor de prevenire individuală, putem menționa:

• *identificarea persoanelor predispuse să comită infracțiuni de provocare ilegală a avortului și punerea lor la evidență și luarea în privința acestora a măsurilor educative cu caracter special și măsuri de constrângere.*

După cum am menționat mai sus, a doua direcție a activității de prevenire a criminalității este identificarea persoanelor care sunt predispuse la săvârșirea infracțiunilor și exercitarea în privința lor a influenței educative în scopul reeducării lor în spiritul respectării legii și a regulilor morale stabilite în societate.

Ca temei pentru trecerea în evidență și aplicarea activităților de ordin educative întru prevenirea infracțiunii analizate servește comportamentul antisocial al persoanei, comiterea unor infracțiuni sau contravenții analogice, în trecut.

Astfel de discuții de convingere de a renunța benevol la intenția de a comite infracțiunea de provocare ilegală a avortului se va aplica după studierea prealabilă a personalității și numai în privința persoanelor ale căror intenții criminale sunt generate diverse situații din viață: dispune de studii medicale, a fost privată de dreptul de a practica medicina, practică medicina tradițională, anterior a mai comis asemenea infracțiuni și altele.

Organizarea și desfășurarea eficientă a activităților educative presupun cunoașterea datelor caracteristice

indivizilor predispuși la săvârșirea infracțiunii de provocare ilegală a avortului.

Studierea personalității infractorului care comite această infracțiune permite determinarea modului lor de comportare. În acest scop este important să stabilim toate caracteristicile ce se referă la personalitatea lui, care include indicii social-demografici și juridico-penali, rolul și poziția socială, calitățile morale, particularitățile psihologice.

În viziunea unor autori, acești indici pot fi grupați astfel:

1. atitudinea lui față de diverse valori sociale, față de obligațiile de muncă, față de proprietate în condițiile formării noilor relații economice;

2. caracterul și valoarea economică a cerințelor și intereselor persoanei, precum și a tendințelor și metodelor de satisfacere a acestora (legale, ilegale, criminale);

3. autojustificarea faptului că activitatea criminală este utilă pentru interesele sale personale și obținerea unei surse de venit ocazională. [12, p.74].

Activitatea de cercetare criminologică a infracțiunii de provocare ilegală a avortului, precum și elaborarea programelor de prevenire, combatere a acestora are o importanță practică majoră, din perspectiva ajustării nemijlocite a legislației penale din materie și elaborării programelor pe termen lung și scurt ale activității organelor de ocrotire a normelor de drept în sensul respectiv. Cercetarea criminologică a fenomenului acestei infracțiuni va continua să prezinte un interes deosebit pentru doctrina dreptului în general, dar și pentru practica activității organelor de urmărire penală și instanțelor de judecată în materia cercetării și combaterii acestor infracțiuni.

Pentru identificarea persoanelor predispuse de a comite asemenea gen de infracțiune sau de a accepta propunerea femeilor însărcinate să întrerupă cursul sarcinii în condiții de ilegalitate, angajații organelor de drept folosesc diverse posibilități disponibile – ajutorul acordat de către administrația publică locală din localitate, convorbirile cu cetățenii, informațiile parvenite din partea medicilor ginecologi-obstetricieni sau medicilor de familie, rezultatele obținute în urma efectuării măsurilor de studiere a circumstanțelor care au favorizat săvârșirea infracțiunilor cercetate, studierea categoriilor de persoane care comit fapte ilicite, sau a celor care au abuzat de situația de serviciu în atingerea scopurilor infracționale.

Eficacitatea activității de prevenire individuală a infracțiunii de provocare ilegală a avortului presupune:

- studierea persoanei predispuse de comiterea acestui tip de infracțiune;
- pronosticarea comportamentului ilicit al persoanei;
- determinarea setului de acțiuni necesare pentru exercitarea influenței educative în privința persoanei supuse profilaxiei sau a celor care îl înconjoară.

Urmărind scopul reeducării persoanei, angajații organelor de drept utilizează următoarele categorii de acțiuni:

- măsuri de convingere;
- măsuri de constrângere.

Măsurile de convingere pot fi efectuate nemijlocit de către angajații organelor de drept, precum și prin atragerea la realizarea acestora a altor persoane care se bucură de încrederea persoanei supuse profilaxiei. Necesitatea aplicării măsurilor de constrângere apare în situațiile în care activitatea educativă nu aduce rezultate pozitive, iar faptele persoanei supuse profilaxiei sunt ilicite și prezintă temei pentru aplicarea măsurilor de reprimare (disciplinare, contravenționale).

Astfel de discuții de convingere de a renunța benevol la intenția de a comite infracțiunea de provocare ilegală a avortului se va aplica după studierea prealabilă a personalității și numai în privința persoanelor ale căror intenții criminale sunt generate diverse situații din viață: dispune de studii medicale, a fost privată de dreptul de a practica medicina, practică medicina tradițională, dispune de cunoștințele din domeniul medicinei, și altele.

Măsura citată se întreprinde în mod selective și individual, în strânsă colaborare a funcționarilor Poliției cu colectivele de muncă, pedagogice, lucrătorii instituțiilor medicale, membrii familiilor și alți cetățeni ce pot influența pozitiv persoanelor supuse profilaxiei. Complexul de acțiuni aplicate în acest scop v-a conține măsuri de instruire, orientate spre educarea juridică a persoanelor predispuse de a comite infracțiunea de provocare ilegală a avortului, cunoașterea legilor privind protejarea drepturilor la viață și sănătate, formarea convingerilor necesare pentru respectarea lor [13, p.213] și nu în ultimul rind de acordare a asistenței în soluționarea problemelor apărute, după caz și măsuri de constrângere.

Este important de menționat, că procesul de reducerea persoanelor care sunt predispuse de a comite infracțiunea de provocare ilegală a avortului este foarte complicat care poate dura o perioadă de timp mai mult sau mai puțin îndelungată, subiecții antrenați în această activitate vizitează persoana supusă profilaxiei la domiciliu, fac cunoștință cu membrii familiei, cu colegii de lucru și de studii, familiarizându-se cu toate circumstanțele ce prezintă interes.

În funcție de caz, pentru reeducarea persoanelor în cauză se aplică diferite metode cum ar fi: explicarea normelor de conduită în societate și urmările care survin în urma provocării ilegale a avortului, consecințele care pot surveni asupra sănătății, sănătății repro-

ductive și chiar vieții femeii însărcinate, convorbiri, schimb de opinii în problemele importante pentru formarea personalității, discuții pe marginea conținutului valorilor creștine, chiar și din BIBLIE.

În concluzii putem menționa că activitatea de prevenire individuală a infracțiunii de provocare ilegală este indiscutabil strict necesară de întreprins de către toate subdiviziunile statului în limita competențelor funcționale deoarece afectează direct sănătatea populației Republicii Moldova. Sănătatea, mai întâi de toate, se caracterizează prin sănătatea persoanelor de vârstă fertilă și capacitatea lor de reproducere a urmașilor săi. Anume această condiție obligatorie de dezvoltare a societății umane este condiționată de necesitatea evidențierii unei componente a sănătății omului – înțeleasă sub denumirea de „sănătatea reproductivă”.

Bibliografie

1. Mihail Birgău, Criminologie, Chișinău, Ed. Academia „Ștefan cel Mare” a MAI, 2005, 343 p.
2. Gherghe Gladchi, Victimologie, Chișinău 2013 Acad. „Ștefan cel Mare” a MAI, Chișinău 2014, 294 p.
3. Iurie Larii., Criminologie Volumul I., Chișinău: Elena V.I., 2004., 152 p.
4. Igor A. Ciobanu, Criminologie, Chișinău: Tipogr. Centrală, 2011., 560 p.
5. M. Bârgău, Criminologie (partea generală) Manual pentru facultatea de drept. Volumul I. – Chișinău : Editura „Elena V.I.”, 2005, 357 p.
6. А.П.Севрюков, Хищение имущества: криминологические и уголовно-правовые аспекты, Москва, Экзамен, 2004, 352 p.
7. Ривман Д.В. Криминальная виктимология. Санкт-Петербург: Ed:Питер, 2002, 305 p.
8. Ionel Lulu Groza, Vasile Astrăraștoae, Introducere în medicină legală pentru juriști, Ed. C.H. Beck, București 2007, 279 p.
9. Gh. Paladi, Olga Cernetechi; Bazele obstetricii fiziologice, Chișinău: CEP Medicina, 2006, 560 p.
10. Natalia Drugescu, Medicină Legală: curs pentru studenți, București, Ed. Printech 2001, 209 p.
11. Urmările avortului, Vitalii Mereuțanu, <http://www.ortodoxia.md/2009/09/urmările-avortului/> (vizualizat la data de 18.01.2018)
12. M. Birgău, Criminologie (partea specială) Manual pentru facultatea de drept. Volumul II – Chișinău : Editura „Elena V.I.”, 2005. 344 p.
13. Gheorghe Gladchi, Victimologia și prevenirea infracțiunilor, Chișinău, Acad.”Ștefan cel Mare” a MAI al RM , 2004, 312 p.

Ana Mișina¹, Irina Cuțitari³, Liliana Fuior-Bulhac², S. Puiu⁴, Rodica Bejan-Certan⁵, Patricia Harea¹

UTERUL UNICORN

¹ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția ginecologie chirurgicală,

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Radiologie și Imagistică,

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Ultrasonografie,

⁴ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Cursul de Ultrasonografie,

⁵ Centrul Medical Repromed, Chișinău, Republica Moldova

SUMMARY

UNICORNUATE UTERUS

Key words: unicornuate uterus, rudimentary horn, sonography, magnetic resonance imaging

This article presents the literature review on a rare Müllerian's anomaly - the unicornuate uterus. Embryogenesis, classification, associated anomalies, principles of surgical diagnosis and correction of variants of the unicornuate uterus are described, as well as the principles of reproductive function in this anomaly are elucidated.

РЕЗЮМЕ

ОДНОРОГАЯ МАТКА

Ключевые слова: однорогая матка, рудиментарный рог, сонография, магнитно-ядерный резонанс

В статье представлены литературные данные по достаточно редкой аномалии Müllerian протоков - однорогой матки. Описаны эмбриогенез, классификации, ассоциированные аномалии, принципы диагностики и хирургической коррекции вариантов однорогой матки, а также освещены особенности репродуктивной функции при данной аномалии.

Introducere. Până în prezent frecvența și prevalența anomaliilor ductului Müllerian în populația generală nu este cunoscută, faptul fiind condiționat de utilizarea clasificărilor nestandardizate, metodelor de diagnostic neunificate. Uterul unicorn se referă la o anomalie rară și după datele literaturii constituie de la 2.5 până la 13%, ceea ce se explică prin informația destul de restrânsă în diagnosticul și tratamentul acestei malformații [1]. După datele Reichman D. și coaut. (2009) frecvența uterului unicorn constituie 1:4020 din populația generală și se întâlnește mai des în lotul pacienților cu sterilitate sau cu avorturi habituale [2].

Embriologia. Organele reproductive feminine se dezvoltă aproximativ la săptămâna a 6 de gestație din ducturile pare Mülleriene (paramezonefrice) care se contopesc și formează uterul, colul uterin și două treimi superioare a vaginului. Eșecul fuziunii sau dezvoltării normale, resorbția incompletă a septului median a ductului Müllerian rezultă o varietate de anomalii congenitale a uterului [3]. Procesul de embriogeneză include câteva etape de dezvoltare a ducturilor Mülleriene: (1) elongare; (2) fuziune; (3) canalizare și (4) resorbția septului [4].

Din punct de vedere embrional această anomalie (uterul unicorn) este rezultatul unei tulburări anorma-

le sau eșecului dezvoltării unuia din ducturile Mülleriene, iar în cazul dezvoltării lui parțiale uterul unicorn se asociază cu cornul rudimentar [5].

Clasificarea. În prezent clasificarea unanim acceptată a uterului unicorn este cea după AFS (1988) [6] și clasificarea nomenclaturală modificată de Khati NJ. și coaut. [7], care prevede patru clase: A1a (IIa după clasificarea AFS) – uter unicorn care comunică cu cornul uterin și cavitatea uterină, acoperit de endometru funcțional; A1b (IIb după AFS) – uter unicorn cu corn rudimentar ce nu comunică cu cavitatea uterină, acoperit cu endometru funcțional; A2 (IIc după AFS) – uter unicorn cu corn rudimentar fără cavitate endometrială; B (IIId după AFS) – uter unicorn fără corn rudimentar (Fig. 1, 2, 3) [7, 8].

După datele Troiano RN., McCarthy SM. [9] frecvența claselor uterului unicorn constituie: B – 35%, A2 – 33%, A1b – 22% și A1a – 10%. În literatură sunt prezentate cazuri privind localizarea preponderentă a cornului uterin rudimentar din dreapta (62-80%) [3, 5, 10-13].

Conform clasificării The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE) - ESHRE/ESGE (2013) uterul unicorn se referă la clasa

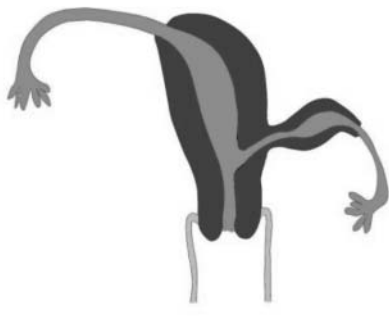


Fig.1. Clasa A1a – uter unicorn cu corn rudimentar cavitar comunicant

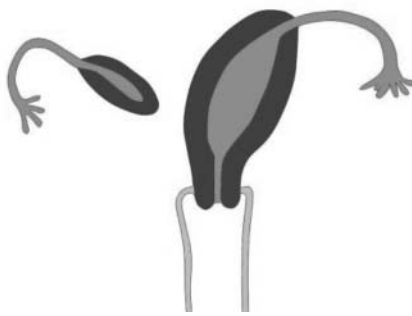


Fig.2. A1b – uter unicorn cu corn rudimentar cavitar necomunicant

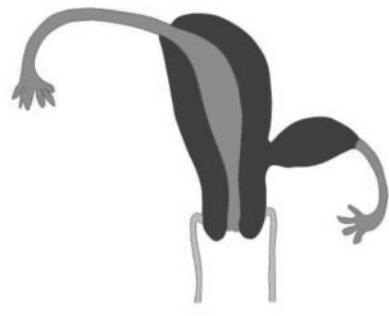


Fig.3. A2 – uter unicorn cu corn rudimentar fără cavitate endometrială

U4 (hemiuter) și include două subclase U4a – corn rudimentar cavitar, acoperit cu endometru funcțional (care comunică sau nu cu uterul unicorn) și U4b – corn uterin necavitar sau lipsa acestuia [4]. În literatura de specialitate sunt prezentate aproximativ zece publicații referitor la uterul unicorn cu corn rudimentar (clasa A1b) care comunică cu uterul printr-o lamină fibroasă [14].

Clinica și diagnosticul. În majoritatea cazurilor pacientele cu uter unicorn sunt asimptomatice până la apariția menarhei sau sarcinii și în cazuri rare anomalia se depistează incidental la o examinare ginecologică [7]. Jaysinghe Y. și coaut. [10] au rezumat datele literaturii ce țin de cornul rudimentar, publicate în literatura de specialitate din 1966 până 2003 în literatura anglo-saxo-

nă și au stabilit că 78% din aceste paciente se adresează după ajutorul medical după treizeci de ani. Cauzele unei astfel de manifestări târzii al acestei anomalii se explică de unii autori prin faptul particularităților anatomofiziologice al endometrului în cadrul uterului unicorn: hipoplazie, abnormalități la granița conexiunii dintre endometru și miometru, prezența arteriolelor arcuate [10].

În procesul acumulării materialului referitor la această anomalie au fost depistate unele particularități anatomice: localizarea dextra vs. sinistra (57% vs. 43%), cavitare vs. necavitare (82% vs. 18%), prezența endometrului funcțional în cornul rudimentar vs. lipsa acestuia (67% vs. 22%) și corn rudimentar necomunicant vs. comunicant cu uterul unicorn [10].

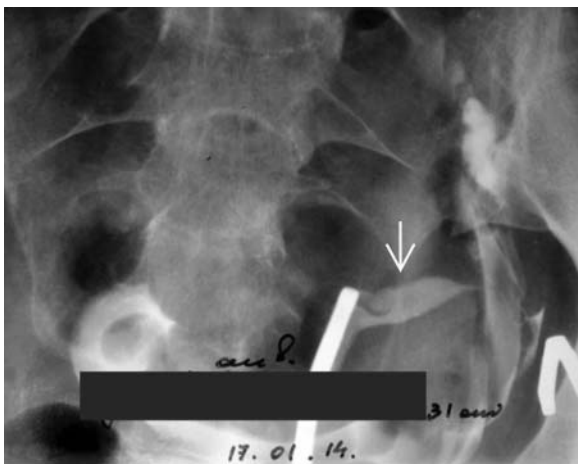


Fig. 4. Histerosalpingografia. Uter unicorn pe stângă, lipsa contrastării cornului rudimentar pe dreapta, clasa I1b (AFS)



Fig. 5. USG 2D. Uter unicorn (UU) și cornul rudimentar (CR) cavitar noncomunicant

În cazul uterului unicorn cu corn cavitar necomunicant (clasa A1b) cu timpul, după apariția menarhei se mărește numărul patologiilor ginecologice, inclusiv dismenoreea, durerile cronice pelvine, hematometra, hematosalpinx, care sunt cauzate de endometrioza (adenomioza) [2, 15-19]. În literatură sunt descrise și patologii rare ale cornului rudimentar, inclusiv dezvoltarea leiomiomului [19, 20], torsiunea trompei uterine ipsilaterale [21].

La histerosalpingografie cavitatea uterului în cazul uterului unicorn izolat este mică, deviată la stânga sau dreapta cu contrastarea numai a unei trompe uterine și în literatura de specialitate a primit denumirea de „banană” (Fig. 4) [7]. Este necesar diagnosticul diferenciat cu *uterul didelph* în cazul cateterizării unuia din cele două coluri uterine [7]. O etapă necesară în algoritmul de diagnostic după HSG este efectuarea ultrasonografiei și IRM pentru determinarea subcate-



Fig. 6. Dopplerografie: vascularizare asimetrică a uterului unicorn (UU) și a cornului rudimentar (CR).
Figura publicată anterior [13]



Fig. 7. USG 3D. Uter unicorn fără corn rudimentar, clasa IIb (AFS)

goriei anomaliei și complicațiilor legate de ea cât și a malformațiilor concomitente a sistemelor și organelor [7, 18]. IRM este necesară și pentru excluderea cornului rudimentar noncomunicant, care nu a fost contrastat în timpul efectuării histerosalpingografiei [12].

În cazul acestei malformații rolul ultrasonografiei 2D este destul de limitată și după datele literaturii sensibilitatea acestei metode constituie circa 30% [10, 22]. Ultrasonografia uterului unicorn este destul de dificilă, mai ales în mâinile unui sonografist neexperimentat. Dimensiunile mici și devierea laterală a uterului unicorn izolat la ultrasonografia bidimensională poate să nu fie apreciată [7]. Depistarea cornului rudimentar poate fi problematică, imaginile la aceste paciente se

determină mai bine în faza a doua a ciclului menstrual când endometrul este mai gros și se vizualizează mai bine [7]. La USG transabdominală și transvaginală în combinație cu Dopplerografia se apreciază două utere cu cavități endometriale ce nu au legătură între ele cu o vascularizare asimetrică (Fig. 5, 6).

Utilizarea USG 3D mărește cu mult precizia diagnosticului prin obținerea imaginilor coronale plane care clar depistează devierea uterului unicorn, precum și aspectul caracteristic al endometrului (Fig. 7, 8, 9). Această metodă permite de a se expune în favoarea unei subcategorii mai precise al acestei anomalii, aprecierea prezenței sau lipsei cavității endometriale, legăturii cu cavitatea uterului unicorn [9, 23].



Fig.8. USG 3D. Uter unicorn pe dreapta cu corn rudimentar cavitar (funcțional) noncomunicant pe stângă, clasa A1b



Fig.9. USG 3D. Uter unicorn pe stângă cu corn rudimentar noncavitar pe dreapta, clasa A2c

Diagnosticul cornului rudimentar este destul de dificil și actualmente se constată o tendință de utilizare pe scară largă a ultrasonografiei 3D, Imagisticii prin

Rezonanță Magnetică (IRM) și tehnologiilor endoscopice (laparoscopia, histeroscopia) [5, 6]. Nici una din aceste modalități imagistice nu implică radiații ionizan-

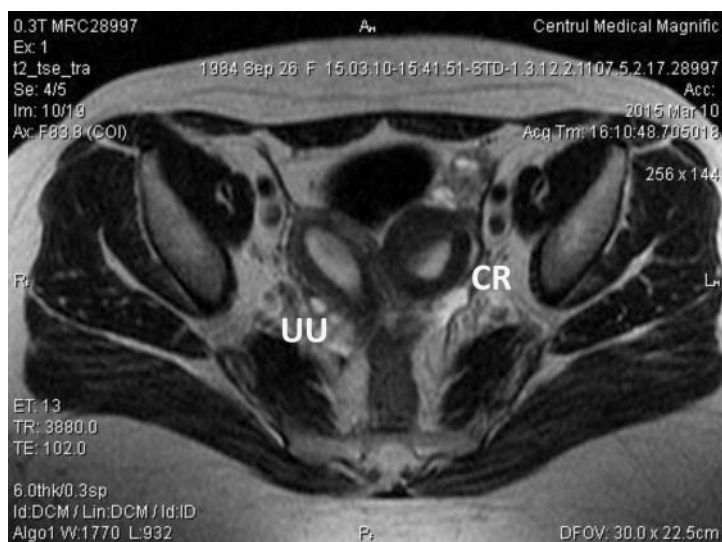


Fig. 10. IRM (plan axial și coronal): uter unicorn pe dreaptă și corn cavitar rudimentar pe stânga, clasa A1b. Figura publicată anterior [13]

te și au un avantaj adăugător în vizualizarea organelor de reproducere. De asemenea în vederea clinicilor de frunte din străinătate rămân elaborările aspectelor tehnice a tratamentului chirurgical în cazul cornului uterin rudimentar, în special a celui cavitar [1, 11].

În 78% cazuri această anomalie se manifestă în decada a treia a vieții și simptomele principale sunt durerile pelvine cronice și dismenoreia [6]. În cazuri unice prezența cornului rudimentar se diagnostică la pacientele de vârstă premenarhală. Uterul unicorn ce nu comunică cu cavitatea cornului rudimentar acoperit de endometru funcțional (clasa A1b/IIb) este simptomatic în 50-55% cazuri [11]. Una dintre manifestările clinice a cornului rudimentar poate fi sterilitatea, fapt ce este legat de particularitățile acestei anomalii – micșorarea volumului miometrului și vascularizarea scăzută [5, 11].

La IRM (Fig. 10, 11) se vizualizează uter unicorn în formă de “banană” deviat într-o parte, prezența cornului rudimentar cavitar și legătura dintre ele este prezentată printr-un cordon fibros, ce corespunde clasei A1b/IIb (lipsa legăturii dintre cavitățile endometriale a uterului unicorn și cornul rudimentar). De asemenea se vizualizează îngroșarea integrală a peretelui (miometrului) cornului rudimentar ce indică în favoarea prezenței adenomiozei. În baza datelor examenului USG și IRM pot fi stabilite și anomalii ipsilaterale ale cornului uterin și a rinichiului (agenzie) [5-7].

Cornul uterin dominant de obicei este atrofic, cu volumul uterin redus, configurația este asimetrică. Aceste modificări cel mai bine se vizualizează în plan axial pe imagini în ponderație T2. IRM este cea mai sensibilă modalitate imagistică pentru determinarea cornului uterin rudimentar. În cazul cornului rudimen-

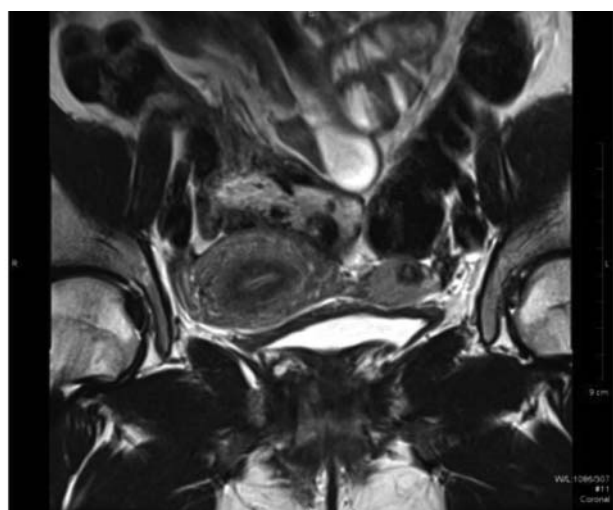
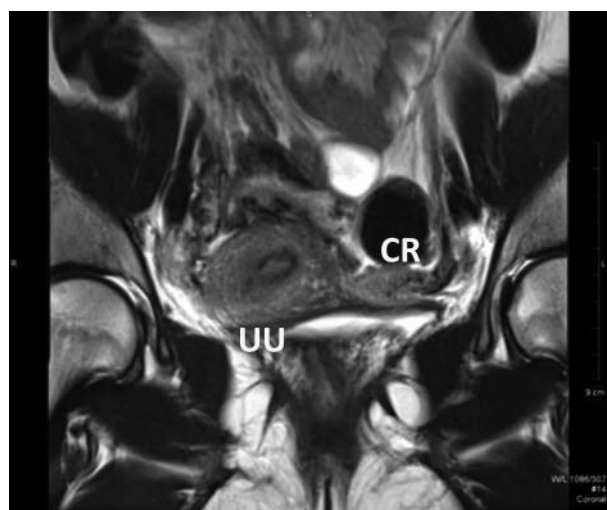


Fig. 11. IRM în ponderație T2 (plan coronal): Cornul rudimentar (CR) uterin cavitar noncomunicant pe stânga, uterul unicorn pe dreapta (UU), clasa A1b

tar funcțional, anatomia zonală este bine evidențiată pe imagini în ponderație T2. După pubertate cornul rudimentar funcțional noncomunicant se evidențiază ca cavitate endometrială deformată, în care aria centrală reprezintă hiperintensitate a semnalului atât în ponderație T1, cât și în ponderație T2, compatibil cu hematometra. Cornul uterin rudimentar nonfuncțional pe imagini IRM reprezintă semnalul hipointens, omogen, fără anatomie zonală normală. Imaginile obținute în plan coronal sunt necesare pentru diagnosticarea anomaliilor renale asociate [9, 15, 19].

Anomaliile asociate. Uterul unicorn este cea mai frecventă anomalie ale ductului Müllerian care se asociază cu malformațiile tractului urinar. Fedele L. și coaut. (1996) au analizat 37 cazuri de uter unicorn și au stabilit anomaliile asociate a rinichilor în 40.5% cazuri. Mai des s-a întâlnit agenezia rinichiului (16%) din partea contralaterală a uterului unicorn [7]. Rezultate analogice au fost obținute și în alte studii unde anomaliile a rinichilor, ipsilaterale cornului rudimentar, au fost depistate de la 16 până 38% cazuri [2, 10, 14, 15]. A fost observat că agenezia rinichiului considerabil mărește riscul dezvoltării hipertensiunii arteriale în timpul sarcinii [15, 24]. În literatura de specialitate sunt descrise și alte anomaliile renale asociate cu uterul unicorn: ectopie pelvină, rinichi în „potcoavă”, rinichiul malrotat, dedublarea sistemului pielo-caliceal și rinichiul spongios unilateral [2, 9, 25].

Printre anomaliile combinate, destul de rar întâlnite, sunt descrise cazuri sporadice de agenezie a ovarelor din partea contralaterală de la uterul unicorn. Lipsa componentelor anexelor este un fenomen extrem de rar și se întâlnește în 0.0089% (1:11.240), iar în cazul uterului unicorn au fost publicate numai trei cazuri [26].

Principiile corecției chirurgicale în uterul unicorn cu corn uterin rudimentar. Stabilirea indicațiilor

pentru tratamentul chirurgical se bazează pe părerea majoritară care afirmă că prezența cornului rudimentar este indicație spre înlăturarea lui avînd ca scop final: (1) înlăturarea cauzei dismenoreei; (2) profilaxia apariției endometriozei; și (3) profilaxia gravidații posibile în cornul rudimentar [1, 5, 8-10]. În același timp în cazul cornului rudimentar fără cavitate endometrială, indicațiile pentru tratamentul chirurgical nu sunt stabilite și de regulă nu se efectuează până la dezvoltarea complicațiilor [21].

Trebuie de menționat că aspectele tehnice de înlăturare a cornului rudimentar în dependență de subcategorii (A1a, A1b, A2) își au unele particularități specifice și sunt cauzate de: (a) vascularizarea cornului rudimentar din artera uterină ipsilaterală și arterele arcuate ale miometrului; (b) în dependență de lățimea conexiunii dintre cornul rudimentar și uterul principal, se prevede suturarea ei ca etapă finală a operației [5]. În literatură s-au trasat tendințe spre utilizarea metodelor laparoscopice (sau tehnologiilor hand-assisted) în excizia cornului rudimentar, însă numai abordul chirurgical își are particularități, aspectele tehnice fiind identice [5, 17, 19, 20, 23, 27-30]. A fost observat că există câteva variante anatomice a legăturii dintre uterul unicorn și cornul rudimentar în diapazonul de la o fâșie subțire din țesut conjunctiv până la o implicare largă a tuturor straturilor uterului [5, 24, 31]. Ultima variantă de contopire determină unele particularități tehnice intraoperatorii în identificarea liniei de transecție dintre uterul unicorn și cornul rudimentar [24]. Pentru determinarea acestei linii a fost propusă aplicarea tehnicii histeroscopice ca sursă de transluminare [5, 17].

Un alt moment tehnic este hemostaza, deoarece vascularizarea cornului rudimentar se efectuează din artera uterină ipsilaterală și arterele arcuate a miometrului [5]. Cu scopul hemostazei se folosește co-

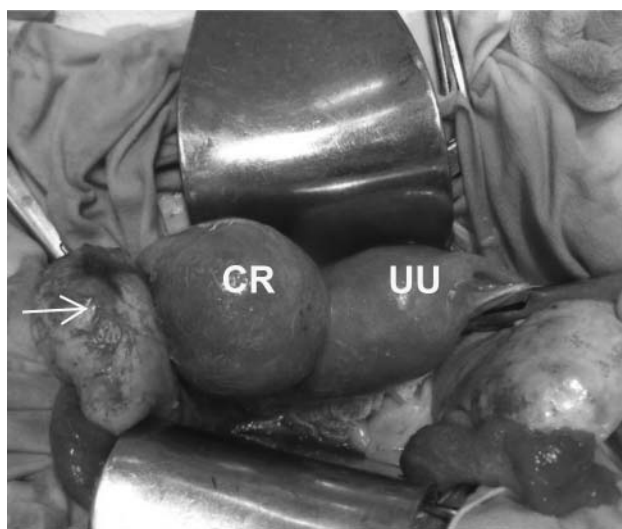


Fig. 12. Uter unicorn (UU), corn rudimentar din stânga (CR) cu semne de adenomioză și endometrioza ovarului stâng (®). Figura publicată anterior [13]



Fig. 13. Uter unicorn (*) cu corn rudimentar (**). Prin linia întreruptă este marcată zona de transecție. Figura publicată anterior [13]

aguarea mono- și bipolară, laserul CO₂, bisturiul harmonic, aparatele de sutură de tipul Endo-GIA [5, 24, 26, 32]. Există părerea că excizia cornului rudimentar este necesar de efectuat cu păstrarea porțiunii de țesut muscular pentru păstrarea maximală a miometrului uterului unicorn [17].

Etapa reconstructivă a operației se efectuează prin suturarea peretelui uterin cu folosirea materialelor de sutură sintetice resorbabile [5, 24]. După datele unor cercetători, pentru profilaxia sarcinii ectopice este justificată înlăturarea cornului rudimentar împreună cu trompa uterină ipsilaterală [5, 18, 22, 24, 33, 34].

În mai multe cazuri poate fi depistată endometrioză peritoneală (Fig.12), adenomioza, chisturi endometriale, ectopii pe peritoneul bazinului mic de diferită severitate [7, 13, 20]. A fost observat că în cazul subclasei A1b/IIb stabilirea liniei de transecție (Fig.13) nu prezintă careva greutate, deoarece conexiunea dintre uterul unicorn și cornul rudimentar este reprezentată de o lamină din țesut conjunctiv. În același timp în cazul subclasei A1a/IIa înlăturarea cornului prezintă particularități deosebite. În toate cazurile se efectuează rezecarea totală a cornului, în subclasa A1b/IIb etapa finală constă în aplicarea suturilor ermetice pe perimetrium (Fig.14), dar în subclasa A1a/IIa – suturarea uterului în straturi (de la cavitatea endometrială până la perimetrium). Focarele de endometrioză (ovariană, peritoneală) se expun electrocoagulării monopolare. În majoritatea cazurilor se constată prezența cavitații endometriale (Fig.14) și diferită grosime a miometrului și perimetriului [5, 12, 13, 20].

Pe parcursul ultimilor decenii în literatură s-au înregistrat tendințe de utilizare a tehnologiilor laparoscopice în excizia cornului rudimentar, însă aspectele

tehnice sunt identice operațiilor deschise [5, 23, 11]. Sunt câteva variante anatomice a contopirii cornului rudimentar cu uterul unicorn și includ diapazonul exciziei laminei conjunctive până la implicarea tuturor straturilor uterului [5]. În ultimul caz apar unele particularități tehnice privind linia de transecție dintre uterul unicorn și cornul rudimentar [12]. În literatura de specialitate, referitor la examenul histologic a cornului rudimentar înlăturat, s-a stabilit că acesta este determinat de adenomioză [12, 13, 15].

Funcția reproductivă în uterul unicorn fără corn rudimentar (clasa B). Studiarea particularităților funcției reproductive în cadrul acestei anomalii a ductului Müllerian a fost stabilit că sunt posibile un spectru destul de larg de complicații odată cu instalarea sarcinii, inclusiv avorturi spontane în primul și al doilea trimestru, nașteri premature și moarte antenatală a fătului [2]. După părerea majorității specialiștilor, avorturile din primul trimestru de sarcină, hipotrofia intrauterină a fătului și mortalitatea antenatală pot fi în marea majoritate lămurite prin vascularizarea anormală a uterului unicorn (lipsa sau insuficiența vascularizării prin artera uterină sau ovarică). În același timp avorturile din trimestrul doi și nașterile premature sunt cauzate de micșorarea volumului miometrului în uterul unicorn și insuficiența canalului cervical [2, 15].

Reichman D. și coaut., (2009) au analizat 290 de cazuri de uter unicorn, publicate din 1953 până 2006 în literatura de specialitate în formă de cazuri clinice sau serii mici de paciente (maximal n=55). A fost stabilit că în acest grup de paciente sarcina ectopică s-a înregistrat în 2.7%, avorturile în primul trimestru – 24.3%, avorturile în trimestrul doi – 9.7%, nașterile premature – 20.1%, moartea antenatală a fătului –



Fig. 14. Aspectul uterului unicorn după înlăturarea cornului rudimentar și coagularea endometriomei ovariene. Figura publicată anterior [13]



Fig. 15. Macropreparatul cornului rudimentar cavității uterine (*). Figura publicată anterior [13]

10.5% și 49.9% - nașteri cu copii vii. Autorii au constatat că pacientele cu uter unicorn se referă la grupul obstetrical de risc înalt.

Particularitățile anatomice a uterului unicorn pot provoca o incidență înaltă a *placenta accreta*, fiind cauzată de dezvoltarea slabă a endometrului care nu formează barieră la invazia corionică [10]. Totodată sunt descrise și cazuri de *placenta increta* în cazul sarcinii în uterul unicorn [28].

O problemă nu mai puțin importantă în cazul bolii avortive în uterul unicorn rămâne problema insuficienței istmico-cervicale care poate fi cauzată de: (1) raportul anormal dintre țesutul muscular (mărirea fibrelor musculare) și țesutul conjunctiv (micșorarea) din colul uterin; (2) proprietățile contractile asimetrice, ce se intensifică în timpul sarcinii; (3) relacsarea congenitală hormonal-indusă a colului hipermuscular [2].

Funcția reproductivă în uterul unicorn cu corn rudimentar (clasele A1a și A1b). În acest aspect trebuie de subliniat că sarcina în cadrul acestei anomalii poate surveni atât în uterul unicorn cât și în cornul rudimentar. În literatură sunt publicate date privind sarcini gemelare atât în cavitatea uterului unicorn [14] cât și în ambele cavități, frecvența cărora în această anomalie constituie 5.3% [34].

Pentru prima dată sarcina în cornul rudimentar a fost descrisă de Mauriceau F. în anul 1669 [10]. Acest fenomen rămâne să fie destul de rar și se manifestă de la 1:76.000 până la 1:150.000 [34] și în literatură sunt descrise aproximativ 600 de cazuri [1].

Frecvența apariției simultane a sarcinii în uterul unicorn și cornul rudimentar este de 1:1.000.000 [23, 36]. Apariția sarcinii în cornul uterin cavitat ce nu comunică cu uterul unicorn (tipul A1b) poate fi explicat prin migrarea transperitoneală a spermatozoizilor și ovulelor [35, 37].

Una din problemele destul de serioase în cadrul cornului uterin cavitat este dezvoltarea sarcinii în el cu un risc foarte înalt de ruptură (>50% cazuri) care se manifestă ca regulă în trimestrul doi, până la săptămâna a 20 (67-90%) cu dezvoltarea hemoperitoneului fulminant, ce este însoțit de hipovolemie și șoc [25, 35, 38]. În primul trimestru de sarcină, ruptura cornului rudimentar se manifestă în »13% cazuri, iar în al treilea 20% [35]. Majoritatea autorilor asociază ruptura potențială a cornului rudimentar în timpul sarcinii cu dezvoltarea insuficiență a miometrului [10].

După datele literaturii sarcina în cornul rudimentar se diagnostică foarte rar până la dezvoltarea complicațiilor și este posibilă numai în 8% cazuri [22, 39]. În marea majoritate (83%) din cazuri, sarcina se situează în cornul uterin necomunicant cu uterul [22, 35]. Tot odată sunt prezentate cazuri unice a hemoperitoneumului spontan în cazul sarcinii în cornul rudimentar fără ruptura acestuia [40].

Apariția gravidității în cornul rudimentar (clasa A1b/IIb), ca regulă se termină cu ruptura acestuia [6,

8-10] sau torsiune [9]. Însă, în literatura de specialitate se acumulează cazuri cu sarcini mature în cornul rudimentar, finisate prin operație cezariană la termenul de 37 săptămâni [41].

Nahum GG., (2002) a analizat 588 cazuri de sarcini în cornul rudimentar (publicate pe o perioadă din 1990-1999) și a stabilit că în această situație se micșorează semnificativ mortalitatea maternă (23-6% vs. <0.5%) și mortalitatea perinatală [35]. Aceste date au fost confirmate și în alte studii analogice [40]. În toate cazurile este necesară înlăturarea cornului uterin rudimentar [22, 24, 25, 39-42].

În literatură sunt publicate date sporadice de diagnostic al sarcinii în cornul rudimentar peste 6 luni și 5 ani după naștere (sarcină sincronă în uterul unicorn și cornul rudimentar) și se manifestă prin prezența unei formațiuni de volum calcificată în bazinul mic (litedion) [10, 43].

Una dintre complicațiile destul de rare în cadrul sarcinii în uterul unicorn (22 săpt.) a fost descrisă torsiunea cornului rudimentar (360°) ce a necesitat efectuarea laparotomiei cu excizia acestuia cu finisarea sarcinii prin nașterea unui copil sănătos (3400 g) la termenul de 39 săptămâni per vias naturalis [44].

Pacientele cu uter unicorn și corn uterin rudimentar comunicant sunt supuse unui risc înalt de dezvoltare a endometriozei, hematometrei și hematosalpinxului, adenomiozei și sarcinii ectopice în cornul rudimentar cu ruperea acestuia și apariția unei hemoragii intra-abdominale fulminante [1, 6, 10, 12, 24, 25, 45]. A fost stabilit faptul că uterul rudimentar destul de des (>50%) se asociază cu endometrioza pelvină, și în majoritatea cazurilor aceste ectopii sunt plasate în ovarul ipsilateral cornului rudimentar [5, 6, 12-15]. Prezența endometriozei necesită înlăturarea ei deoarece foarte semnificativ influențează funcția reproductivă [6, 12-15]. Incidența crescută a endometriozei și adenomiozei este probabil cauzată de fluxul retrograd de sânge menstrual din cornul rudimentar, precum și conversia metaplastică a mezoteliului în endometru funcțional [1, 4, 9].

În literatura de specialitate sunt publicate doar câteva studii privind restabilirea funcției reproductivă după înlăturarea cornului rudimentar [7, 12, 15]. Trebuie menționat faptul că în aceste anomalii graviditatea se asociază cu nașteri premature (21-100%), moarte antenatală (până la 10.5%) și nașterea unui copil viu (de la 49.9% până la 100%) [3]. Așadar, trebuie subliniat faptul că uterul unicorn cu corn rudimentar este o anomalie foarte rară a ductului Müllerian și problemele de diagnostic și tratament sunt până în prezent actuale.

Concluzii. În cazul depistării uterului unicorn după datele histerosalpingografiei sunt necesare metode adăugătoare de investigații pentru aprecierea clasei anomaliei de dezvoltare. IRM este obligatorie în algoritmul de diagnostic, ce permite depistarea cornu-

lui rudimentar cu prezența cavității endometriale și contopirea lui cu cavitatea uterului unicorn. Toate pacientele cu uter unicorn pot fi devizate în două grupuri: cele cu uter unicorn izolat și cele cu corn rudimentar. În cazul cornului rudimentar cavitat este binevenită înlăturarea lui pentru eliminarea dismenoreei, profilaxia endometriozei pelvine și profilaxia gravidității în cornul rudimentar care poate fi complicată cu ruptura acestuia cu o hemoragie incorigibilă.

Bibliografie

1. Chakravarti S, Chin K. *Rudimentary uterine horn: management of a diagnostic enigma*. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(12):1153-4.
2. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. *Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review*. Fertil Steril. 2009;91(5):1886-94.
3. Fedele L, Bianchi S, Agnoli B, Tozzi L, Vignali M. *Urinary tract anomalies associated with unicornuate uterus*. J Urol. 1996;155(3):847-8.
4. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Brölmann H, Gianaroli L, Campo R. *The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies*. Gynecol Surg. 2013;10(3):199-212.
5. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Berlanda N, Bergamini V. *Laparoscopic removal of the cavitated noncommunicating rudimentary uterine horn: surgical aspects in 10 cases*. Fertil Steril. 2005;83(2):432-6.
6. *The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions*. Fertil Steril. 1988;49(6):944-55.
7. Khatri NJ, Frazier AA, Brindle KA. *The unicornuate uterus and its variants: clinical presentation, imaging findings, and associated complications*. J Ultrasound Med. 2012;31(2):319-31.
8. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. *The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review*. Hum Reprod Update. 2011;17(6):761-71.
9. Troiano RN, McCarthy SM. *Müllerian duct anomalies: imaging and clinical issues*. Radiology. 2004;233(1):19-34.
10. Jayasinghe Y, Rane A, Stalewski H, Grover S. *The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn*. Obstet Gynecol. 2005;105(6):1456-67.
11. Shahid A, Olowu O, Kandasamy G, O'Donnell C, Odejimi F. *Laparoscopic management of a 16-week ruptured rudimentary horn pregnancy: a case and literature review*. Arch Gynecol Obstet. 2010;282(2):121-5.
12. Frontino G, Bianchi S, Ciappina N, Restelli E, Borruto F, Fedele L. *The unicornuate uterus with an ocult adenomyotic rudimentary horn*. J Minim Invasive Gynecol. 2009;16(5):622-5.
13. Mișina A. *Corn uterin rudimentar: particularitățile diagnosticului și tratamentului chirurgical*. Archives of the Balkan Medical Union. 2015;50(2, suppl.1):116-121.
14. Arroyo A, Yeh J. *Twin gestation after ovulation induction in a woman with a non-communicating rudimentary horn attached to a unicornuate uterus*. Int J Gynaecol Obstet. 2005;89(2):140-1.
15. Heinonen PK. *Unicornuate uterus and rudimentary horn*. Fertil Steril. 1997;68(2):224-30.
16. Zapardiel I, Alvarez P, Perez-Medina T, Bajo-Arenas JM. *Laparoscopic management of a cavitated non-communicating rudimentary uterine horn of a unicornuate uterus: a case report*. J Med Case Rep. 2010;4:215.
17. Akdemir A, Ergenoglu AM, Yenieli AO, Sendag F, Karadadaş N. *Coring-type laparoscopic resection of a cavitated non-communicating rudimentary horn under hysteroscopic assistance*. J Obstet Gynaecol Res. 2014;40(7):1950-4.
18. Borah T, Das A, Panda S, Singh S. *A case of unilateral dysmenorrhea*. J Hum Reprod Sci. 2010;3(3):158-9.
19. Devine K, McCluskey T, Henne M, Armstrong A, Venkatesan AM, Decherney A. *Is magnetic resonance imaging sufficient to diagnose rudimentary uterine horn? A case report and review of the literature*. J Minim Invasive Gynecol. 2013;20(4):533-6.
20. Al-Fadhli R, Tulandi T. *A rare case of completely separated rudimentary uterine horns with myoma and adenomyosis*. J Minim Invasive Gynecol. 2006;13(2):86-7.
21. Blitz MJ, Appelbaum H. *Torsion of fallopian tube remnant associated with noncommunicating rudimentary horn in adolescent girl with unicornuate uterus*. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014;27(5):e97-9.
22. Chopra S, Keepanasseril A, Rohilla M, Bagga R, Kalra J, Jain V. *Obstetric morbidity and the diagnostic dilemma in pregnancy in rudimentary horn: retrospective analysis*. Arch Gynecol Obstet. 2009;280(6):907-10.
23. Blancafort C, Graupera B, Pascual MA, Hereter L, Browne JL, Cusidó MT. *Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary horn pregnancy: Role of three-dimensional ultrasound*. J Clin Ultrasound. 2016;45(2):112-115.
24. Pados G, Tsolakidis D, Athanatos D, Almaloglou K, Nikolaidis N, Tarlatzis B. *Reproductive and obstetric outcome after laparoscopic excision of functional, non-communicating broadly attached rudimentary horn: a case series*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;182:33-7.
25. Dove CK, Harvey SM, Spalluto LB. *Sonographic findings of early pregnancy in the rudimentary horn of a unicornuate uterus: A two case report*. Clin Imaging. 2018;47:25-29.
26. Demir B, Guven S, Guvendag Guven ES, Gunalp GS. *An incidental finding of unicornuate uterus with uni-*

lateral ovarian agenesis during cesarean delivery. Arch Gynecol Obstet. 2007;276(1):91-3.

27. Barnacle SJ, Robinson RD, Malinowski MJ. *Laparoscopic resection of a noncommunicating, rudimentary uterine horn using the harmonic scalpel: a report of 3 cases.* J Reprod Med. 2007;52(6):570-4.

28. Contreras KR, Rothenberg JM, Kominiarek MA, Raff GJ. *Hand-assisted laparoscopic management of a midtrimester rudimentary horn pregnancy with placenta increta: a case report and literature review.* J Minim Invasive Gynecol. 2008;15(5):644-8.

29. Sawada M, Kakigano A, Matsuzaki S, Takiuchi T, Mimura K, Kumasawa K, Endo M, Ueda Y, Yoshino K, Kimura T. *Obstetric outcome in patients with a unicornuate uterus after laparoscopic resection of a rudimentary horn.* J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(6):1080-1086.

30. Schneiderman M, Tulandi T. *The importance to exclude the existence of a rudimentary uterine horn in women with unicornuate uterus.* J Obstet Gynaecol Can. 2018;40(2):143-144.

31. Falcone T, Gidwani G, Paraiso M, Beverly C, Goldberg J. *Anatomical variation in the rudimentary horns of a unicornuate uterus: implications for laparoscopic surgery.* Hum Reprod. 1997;12(2):263-5.

32. Gaied F, Quiros-Calinoiu E, Emil S. *Laparoscopic excision of a rudimentary uterine horn in a child.* J Pediatr Surg. 2011;46(2):411-4.

33. Liatsikos SA, Tsikouras P, Souftas V, Ammari A, Prassopoulos P, Maroulis G, Liberis V. *Diagnosis and laparoscopic management of a rudimentary uterine horn in a teenage girl, presenting with haematometra and severe endometriosis: our experience and review of literature.* Minim Invasive Ther Allied Technol. 2010;19(4):241-7.

34. Sánchez-Ferrer ML, Prieto-Sánchez MT, Sánchez Del Campo F. *Variations in clinical presentation of unicornuate uterus with non-communicating rudimentary horn (class IIB of the American Fertility Society classification).* Taiwan J Obstet Gynecol. 2018;57(1):110-114.

35. Nahum GG. *Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases.* J Reprod Med. 2002;47(2):151-63.

36. Lallar M, Nandal R, Sharma D. *Unruptured rudimentary horn pregnancy presenting with acute haemoperitoneum with combined intrauterine pregnancy: A case report.* Iran J Reprod Med. 2015;13(1):49-52.

37. Siwatch S, Mehra R, Pandher DK, Huria A. *Rudimentary horn pregnancy: a 10-year experience and review of literature.* Arch Gynecol Obstet. 2013;287(4):687-95.

38. Zeqiri F, Paçarada M, Kongjeli N, Zeqiri V, Kongjeli G, Krasniqi B. *Ruptured rudimentary horn pregnancy at sixteen weeks.* J Turk Ger Gynecol Assoc. 2010;11(3):165-7.

39. Cheng C, Tang W, Zhang L, Luo M, Huang M, Wu X, Wan G. *Unruptured pregnancy in a noncommunicating rudimentary horn at 37 weeks with a live fetus: a case report.* J Biomed Res. 2015;29(1):83

40. Allouche M, Tanguy le Gac Y, Parant O. *Rudimentary horn pregnancy: an unusual cause of spontaneous hemoperitoneum during the second-trimester of pregnancy.* Gynecol Obstet Fertil. 2011;39(2):e44-6.

41. Arslan T, Bilgiç E, Sentürk MB, Yücel N. *Rudimentary uterine horn pregnancy: a mystery diagnosis.* Fertil Steril. 2009;92(6):2037.e1-3.

42. Dhar H. *Rupture of non-communicating rudimentary uterine horn pregnancy.* J Coll Physicians Surg Pak. 2008;18(1):53-4.

43. Acharya S, Barnick C. *Retained pregnancy for five years in a rudimentary uterine horn.* Acta Obstet Gynecol Scand. 2003;82(4):387-8.

44. Wang B, Zhou JH, Jin HM. *Torsion of a rudimentary uterine horn at 22 weeks of gestation.* J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(7):919-20.

45. Kaveh M, Mehdizadeh Kashi A, Sadegi K, Forghani F. *Pregnancy in non-communicating rudimentary horn of a unicornuate uterus.* Int J Fertil Steril. 2018;11(4):318-320.

****P.S. Autorii prezintă sincere mulțumiri doctorului Dumitru Cazacu pentru prezentarea schematică al anomaliei de dezvoltare a uterului, folosite în acest articol.**

Mitriuc Diana, Popușoi Olga, Catrinici Rodica, Friptu Valentin
PIERDEREA RECURENTĂ A SARCINII ȘI TROMBOFILIA

Universitatea de Medicină și farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie

SUMMARY

RECURRENT PREGNANCY LOSS AND THROMBOPHILIA

It has been confirmed that APS is the only acquired thrombophilia associated with RPL and other adverse outcomes of pregnancy. The quality of research and elaborate methodology in most of the studies about the association of hereditary thrombophilia and RPL are lacking. They are mostly limited to small observational studies with limited and heterogeneous samples. The analyzed studies generally suggest that the presence of a congenital thrombophilia in pregnant women is associated with late pregnancy loss or stillbirth, but not with an increased risk of early pregnancy loss. One possible explanation is that late pregnancy loss reflects placental vessel thrombosis, compared to first trimester losses that are more commonly caused by other causes. Thrombophilic defects also increase the risk of early pregnancy loss in the first trimester of pregnancy. However, these effects may vary across populations. The definition and classification of RPL, the effect of congenital thrombophilias on spontaneous abortions requires additional studies.

A combination of risk factors (pregnancy, multiple hereditary thrombophilic defects) is associated with the secondary hypercoagulable states and has a strong association with pregnancy complications. Women with AT deficiency or combined thrombophilic defects (including the homozygous FVL G1691A gene mutation, the homozygous prothrombin G20210A gene mutation and combined heterozygosities) or with additional risk factors should be monitored in order to supervise the pregnancy evolution and to decide on the need for thromboprophylaxis during the pregnancy.

РЕЗЮМЕ

ПРИВЫЧНЫЙ ВЫКИДЫШ И ТРОМБОФИЛИЯ

Было продемонстрировано, что АФС является единственной приобретенной тромбофилией, связанной с привычным выкидышем и другими неблагоприятными исходами беременности. Качественные изучения и надежная методология в большинстве исследований ассоциации наследственной тромбофилии и привычного выкидыша отсутствуют. Они в основном ограничиваются скромными наблюдательными исследованиями с небольшими и гетерогенными образцами. Рассмотренные исследования показывают, в целом, что наличие врожденной тромбофилии у беременных женщин связано с поздней потерей беременности или с рождением мертвого плода, но не с повышенным риском ранней потери беременности. Одно из возможных объяснений заключается в том, что поздняя потеря беременности отражает тромбоз плацентарных сосудов, по сравнению с потерями в первом триместре, которые чаще всего вызываются другими причинами. Тромбофильные дефекты также повышают риск ранней потери беременности в первом триместре. Однако эффекты могут различаться в разных группах населения. Определение и классификация привычного выкидыша, влияние врожденных тромбофилий на спонтанный аборт требует дополнительных исследований.

Сочетание факторов риска (беременность, множественные наследственные тромбофильные дефекты) связано со вторичными гиперкоагуляционными состояниями и имеет сильную связь с осложнениями беременности. Женщин с дефицитом АТ или комбинированными тромбофильными дефектами (включая мутации гена FVL G1691A гомозиготного типа, мутации гена протромбина G20210A гомозиготного типа и гетерозиготные комбинации) или с дополнительными факторами риска следует наблюдать для того, чтобы проследить течение беременности и определять потребность в тромбопрофилактике.

Actualmente, în funcție de vârsta gestațională, sunt utilizate diferite terminologii pentru pierderea sarcinii. Termenul avort spontan este adesea folosit pentru a defini pierderea sarcinii din momentul concepției până la 20 de săptămâni de gestație. Ulterior, pierderea

sarcinii este numită moartea fătului sau nașterea unui copil mort. Pierderea precoce a sarcinii definește lipsa activității cardiace fetale până la 12 săptămâni de gestație, iar pierderea tardivă a sarcinii - lipsa activității cardiace fetale la sau după 12 săptămâni de gestație [1].

Definițiile uzuale ale pierderii recurente a sarcinii (PRS), cunoscută sub numele de avort spontan repetat, includ: 1) 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul trimestru (până la 12 săptămâni de gestație), documentate prin ecografie sau examen histopatologic, 2) 3 sau mai multe pierderi de sarcină consecutive până la 10-12 săptămâni de gestație, care nu sunt obligatorii intrauterine [2]. Sunt utilizate și alte modificări ale acestor definiții: 1) 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul sau al doilea trimestru de sarcină sau 1 deces fetal sau făt mort intrauterin în al treilea trimestru de sarcină, 2) 3 sau mai multe pierderi de sarcină în primul trimestru de sarcină, 2 sau mai multe pierderi de sarcină în al doilea trimestru de sarcină sau 1 deces fetal intrauterin în al treilea trimestru de sarcină [3].

În Republica Moldova, PRS de etiologie necunoscută este definită conform următoarelor criterii: (1) 2 sau mai multe avorturi spontane și/sau sarcini stagnante în primul trimestru de sarcină (până la 11 săptămâni de gestație plus 6 zile); (2) 1 sau mai multe avorturi spontane și/sau sarcini stagnante în al doilea trimestru de sarcină (de la 12 până la 21 de săptămâni de gestație plus 6 zile); (3) moarte fetală intrauterină, nașterea unui copil mort fără cauze identificabile [4].

Pierderea fetală este una dintre cele mai frecvente complicații vasculare placentare, legate cu trombofilia, cu un impact psiho-social semnificativ. Se estimează că aproximativ 25% din concepții și 12-19% din toate sarcinile recunoscute clinic se încheie cu un avort spontan. Procentul real este considerat a fi mai mare, deoarece multe pierderi rămân nedeclarate sau nerecunoscute. Marea majoritate a pierderilor de sarcini are loc precoce (≤ 12 săptămâni de gestație) și doar 1-2% din sarcini sunt pierdute după 12 săptămâni de gestație, inclusiv 0,2-0,5% în trimestrul trei. Mai mult, 3 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 1-2%, 2 sau mai multe pierderi succesive ale sarcinii afectează circa 3-5% și 1 pierdere a sarcinii afectează circa 9-13% din femeile de vârstă reproductivă [3, 5].

Investigațiile epidemiologice au demonstrat că frecvența pierderii ulterioare a sarcinii este de 24-30% după 2 pierderi succesive de sarcină, 30-45% după 3 pierderi succesive de sarcină și peste 40% după 4 pierderi succesive de sarcină [3, 6]. Din fericire, 90% dintre femeile care au avut un singur avort spontan, ulterior au o sarcină normală și un copil sănătos, 50-60% femei sunt capabile de a avea un copil sănătos după 2 avorturi spontane și 40% femei pot avea o sarcină de succes după 3 avorturi spontane [1].

La pacientele cu trombofilie ereditară și avorturi spontane în antecedente (3 sau mai multe avorturi spontane consecutive precoce până la 12 săptămâni de gestație sau cel puțin 1 avort spontan tardiv după 12 săptămâni de gestație), probabilitatea unei nașteri cu nou-născut viu într-o sarcină ulterioară fără tratament

este mai mică (aproximativ 37,5-43,8%), comparativ cu femeile cu genotip normal și avorturi spontane în antecedente (69,3-70,2%) [7].

PRS este o problemă gravă de fertilitate cu etiologie multifactorială poligenică. În pofida multor investigații, cauza PRS rămâne încă inexplicabilă în marea majoritate a cazurilor, dar au fost propuse mai multe ipoteze, inclusiv aberații cromozomiale, malformații uterine, infecții endometriale, tulburări endocrine, sindromul antifosfolipidic (SAF), trombofiliile congenitale, bolile autoimune, factorii genetici, expunerea la factorii de mediu și cauze idiopatice [2, 3, 5]. Circa 7-25% din PRS precoce (pierderi în primul trimestru) sunt asociate cu SAF, circa 20% din PRS - cu tulburări autoimune și circa 50-60% (de la 38% până la 75%) din cazuri rămân idiopatice, fără definirea clară a etiologiei [1, 2, 5, 6, 8].

Trombofilia dobândită este o cauză bine stabilită de pierdere a sarcinii. Prezența anticorpilor antifosfolipidici (anticorpii anticardiolipinici sau anticoagulanții lupici) în timpul sarcinii este un factor de risc major pentru un rezultat negativ al sarcinii. SAF este constant asociat cu un risc crescut de tromboembolism venos, o cauză majoră a pierderii sarcinii precoce (până la 10 săptămâni de gestație) și a pierderii fetale inexplicabile (după excluderea cauzelor cunoscute ale avortului) [6, 9, 10].

Pierderea fetală după săptămâna a 10-a și pierderile embrionare consecutive recurente până la a 10-a săptămână sunt semnele distinctive ale SAF. Aproximativ 15-20% de sarcini la femeile cu SAF sunt complicate de PRS după 9 săptămâni (cel puțin 50% dintre acestea au loc după a 10-a săptămână de gestație), decolare prematură de placenta normal inserată (DPPNI), preeclampsie, retard de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIUF) și moarte fetală tardivă [6].

O meta-analiză a demonstrat că anticoagulanții lupici au fost puternic asociați cu pierderea tardivă a sarcinii (până la a 24-a săptămână de gestație), fără nici o dovadă de asociere cu pierderea precoce a sarcinii (până la a 13-a săptămână de gestație). Rezultate similare au fost obținute pentru anticorpii anti- β_2 -glicoproteina-1. Dimpotrivă, anticorpii anticardiolipinici au fost asociați cu PRS precoce și tardive, iar grupul de gravide pozitive pentru toate trei tipuri de AAF aveau cel mai mare risc de PRS după 10 săptămâni de gestație [11].

Circa 5-20% dintre femeile cu PRS prezintă SAF, deși intervalul efectiv raportat variază între 8% și 42% [3, 8]. Într-o serie mare de cupluri cu PRS, incidența SAF a constituit între 3% și 5% [3]. Pe de altă parte, combinarea diferitor AAF sau prezența altor manifestări ale SAF (tromboembolism venos, antecedente de PRS) fac constatarea AAF extrem de semnificativă. Un studiu de caz-control a raportat că gravidele cu asocierea anticoagulanților lupici, anticorpilor anticardiolipinici și nivelului ridicat de homocisteină

prezintă un risc crescut de pierdere precoce a sarcinii. Cu toate acestea, proporția cea mai mare a pierderilor sarcinii cauzate de SAF sunt decesele fetale după 10 săptămâni de gestație [9].

Mai multe studii randomizate au confirmat că tratamentul gravidelor cu SAF poate îmbunătăți rezultatele sarcinii [9]. Femeile cu SAF netratat au o rată a natalității cu copil viu de 10%, crescând până la 42% la femeile tratate cu o doză mică de aspirină și până la 71% la femeile tratate cu o combinație de aspirină și Heparină nefracționată. Chiar și în pofida unui tratament convențional, 20-30% dintre femeile cu SAF rămân în imposibilitatea de a naște un nou-născut viu și sănătos, iar în 15% din cazuri sunt constatate recurențe ale complicațiilor sarcinii [12].

Publicațiile care sugerează că administrarea heparinei și aspirinei reduce pierderea sarcinii la femeile cu AAF au îndrumat unii savanți la ipoteza că femeile cu trombofilie congenitală pot fi, de asemenea, supuse PRS. Multe studii au abordat această problemă și există încă controverse în ceea ce privește importanța trombofiliei congenitale în pierderile fetale. Circa 52% de gravide cu complicații obstetricale severe (preeclampsie severă, RDIUF, DPPNI, naștere cu făt mort) au avut cel puțin una dintre principalele trei mutații trombofilice: mutația genei factorului V Leiden (FVL) G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, mutația genei metilentetrahidrofolatreductazei (MTHFR) C677T. Printre pacienții cu trombofilie congenitală (mutația genei FVL G1691A, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S, deficiența antitrombinei - AT, defecte ereditare combinate), pierderea fetală a fost constatată în 29,4% cazuri [13]. În plus, trombofilia congenitală sau dobândită a fost diagnosticată în 50-65% dintre femeile cu antecedente de pierderi fetale inexplicabile [1, 8].

Mai multe studii (retrospective, prospective, de caz-control, de cohortă, transversale, clinice) și meta-analize contemporane nu au depistat nici o asociere sau au constatat o asociere foarte slabă cu un risc absolut foarte mic între diferite forme de trombofilii congenitale sau combinațiile acestora și PRS. Cea mai recentă și bine concepută revizuire sistematică și meta-analiză privind asocierea trombofiliei congenitale și complicațiilor sarcinii mediate de placentă a relevat un risc absolut sporit, dar mic și semnificativ statistic, de PRS tardive la femeile cu mutația genei FVL G1691A [3, 9].

Un număr tot mai mare de dovezi sugerează că trombofilia ereditară este frecventă la femeile cu pierderi fetale. Asocierea formelor majore de trombofilie ereditară cu pierderea sarcinii a fost constatată în studiile de caz-control și studiile prospective de cohortă, în special în cazul femeilor cu avort spontan inexplicabil tardiv (deces fetal după 20 de săptămâni de gestație). Probabilitatea pierderii fetale tardive este de 3 ori mai mare în rândul femeilor cu mutația

genei FVL G1691A sau mutația genei protrombinei G20210A, comparativ cu femeile fără aceste mutații. Un studiu prospectiv de cohortă cu 1.524 de sarcini a relevat o asociere între trombofilia congenitală și pierderea tardivă a sarcinii, dar nu PRS precoce. Alte studii prospective de cohortă mari nu au reușit să demonstreze o asociere între mutația genei FVL G1691A și PRS [13].

Se acumulează tot mai multe date (meta-analize, studii transversale, studii de caz-control) care sugerează o asociere semnificativă a pierderii tardive a sarcinii și PRS precoce inexplicabile cu diferite trombofilii congenitale (mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, mutația genei MTHFR C677T, mutația genei MTHFR A1298C, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S). Dovezi puternice pentru o astfel de asociere prezintă mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A, hiperhomocisteinemia și AAF. Acești patru factori reprezintă peste 90% dintre defectele de coagulare identificabile, constatate la pacienții cu tromboză venoasă. Prin urmare, nu este surprinzător că acești factori sunt primii care sunt asociați semnificativ statistic cu PRS [9, 14, 15, 16, 17].

Un studiu care a inclus peste 5.000 de femei a constatat o asociere puternică între mutația genei FVL G1691A și riscul nașterii cu făt mort (Odds Ratio - 10,9). În acest studiu nu a existat o asociere similară pentru pierderea fetală precoce și mutația genei protrombinei G20210A. S-a constatat o asociere între mutația genei protrombinei G20210A și nașterea prematură în rândul populației albe. Au existat tendințe spre o asociere între mutația genei FVL G1691A și DPPNI, între mutația genei protrombinei G20210A și RDIUF [17].

În trei analize sistematice și meta-analize, care au inclus studii de caz-control, studii prospective de cohortă, studii transversale și studii randomizate controlate, doar mutația heterozigotă a genei FVL G1691A a fost asociată cu PRS precoce și tardive și pierderile fetale non-recurente tardive, mutația heterozigotă a genei protrombinei G20210A - cu PRS precoce și pierderile fetale non-recurente tardive, iar deficiența proteinei S - cu PRS și pierderile fetale non-recurente tardive. Deficiența proteinei C și deficiența AT nu au fost asociate cu pierderile fetale [18].

O revizuire sistematică a literaturii (16 studii de caz-control pentru analiza mutației genei FVL G1691A și 7 studii de caz-control pentru analiza mutației genei protrombinei G20210A), care a definit PRS ca 2 sau mai multe pierderi de sarcină în primul sau al doilea trimestru de sarcină, iar mutațiile au fost identificate prin analiza ADN-ului (reacția în lanț a polimerazei), a constatat un risc dublu de PRS la femeile cu trombofilie congenitală, comparativ cu femeile fără trombofilie. Autorii au concluzionat că trombofilia ereditară poate fi o cauză nerecunoscută a PRS [15].

O meta-analiză, care a inclus 31 de studii bazate pe populație, a arătat că magnitudinea corelației dintre trombofilia congenitală și pierderea fetală variază în funcție de momentul pierderii fetale și tipul de trombofilie. În primul trimestru, PRS a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A, iar pierderea fetală non-recurentă tardivă a fost asociată cu mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și deficiența proteinei S. Asocierea dintre mutația genei FVL G1691A era mai puternică cu pierderea tardivă a sarcinii, decât cu pierderea precoce a sarcinii. Mutația genei MTHFR C677T, deficiența proteinei C și deficiența de AT nu au fost asociate semnificativ cu pierderea fetală [18].

Meta-analiza indică că doar unele, dar nu toate formele de trombofilii congenitale, sunt asociate cu pierderile fetale. PRS în primul trimestru sunt asociate cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A. Corelația între mutația genei FVL G1691A și PRS tardive este mai puternică decât pentru PRS precoce. Asocierea între mutația genei FVL G1691A și PRS este mai puternică în cazul excluderii altor cauze potențiale ale pierderilor fetale. Pierderile fetale non-recurente tardive sunt asociate cu mutația genei FVL G1691A, mutația genei protrombinei G20210A și deficiența proteinei S [18].

Un studiu prospectiv mare de caz-control (European Prospective Cohort on Thrombophilia – EPCOT) a înrolat 1.384 de femei (843 de femei cu trombofilie și 541 de femei martor). A fost evaluată frecvența avortului spontan (pierdere fetală până și la a 28-a săptămână de gestație) și frecvența nașterii cu făt mort (pierdere fetală după 28 de săptămâni de gestație), împreună și separat. Studiul a relevat o asociere statistic semnificativă a pierderii sarcinii la gravidele cu trombofilii congenitale, în special la femeile cu defecte combinate sau cu deficiență de AT pentru naștere cu copil mort. Femeile cu trombofilie congenitală (deficiența de AT, deficiența proteinei C și deficiența proteinei S sau mutația genei FVL G1691A) au un risc de 3,6 ori mai mare de naștere cu făt mort (pierdere fetală tardivă - după 28 de săptămâni de gestație) și un risc de 1,3 ori mai mare de avort spontan (pierdere fetală până și la a 28-a săptămână de gestație). Cel mai mare risc de naștere cu făt mort au prezentat femeile cu defecte combinate (14,3), comparativ cu 5,2 pentru deficiența de AT, 2,3 pentru deficiența proteinei C, 3,3 pentru deficiența proteinei S și 2,0 pentru mutația genei FVL G1691A. Autorii au tras concluzia că femeile cu trombofilie congenitală, în special cu defecte combinate sau deficiență de AT, au un risc crescut de pierdere fetală. Rezultatele obținute au implicații importante pentru tratament și oferă o justificare pentru studiile clinice de tromboprofilaxie la femeile cu PRS [13].

În general, aceste date sugerează o relație clară între trombofiliile congenitale și rezultatele negative ale

sarcinii. Cu toate acestea, loturile eterogene și mici de studiu, diferențele în design-ul, etnia, localizarea geografică și realizarea studiilor pot avea impact asupra rezultatelor, limitând puterea statistică a cercetării, validitatea concluziilor extrase și importanța practică a fenomenelor studiate. Din aceste motive, unii savanți consideră că dovezile de asociere a trombofiliilor congenitale cu pierderile sarcinii trebuie interpretate cu prudență, deoarece sunt încă slabe și neconvingătoare, lipsite de integrarea sistematică a clasificării și co-factorilor [5].

Riscul nașterii cu făt mort (dar nu avortul spontan) este cel mai mare la femeile cu defecte trombofilice combinate [13]. O creștere de 2 ori a riscului de pierdere fetală în rândul gravidelor cu deficiența AT, deficiența proteinei C, deficiența proteinei S și mutația genei FVL G1691A a fost raportată în mai multe studii [19].

Unele meta-analize și studii de caz-control au confirmat că mutația genei FVL G1691A este un factor de risc slab, dar bine stabilit, pentru PRS inexplicabile (2 sau mai multe evenimente consecutive) și pentru 1 sau mai multe pierderi fetale tardive, cu creșterea riscului de 2-7 ori. Risc crescut semnificativ (de 2,5 ori pentru PRS precoce și de 2,3 ori pentru pierderea fetală tardivă non-recurentă) a fost determinat și la gravidele cu mutația genei protrombinei G20210A [19].

Într-un studiu populațional de amploare, care a evaluat 32.683 de femei non-trombotice cu prima sarcină, mutația heterozigotă a genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A au fost asociate cu o creștere semnificativă a riscului de avort spontan (de 3,2 ori și de 2,4 ori, respectiv). Relația a fost semnificativă doar în grupul de femei care au avut avort spontan de la a 10-a săptămână de gestație (de 3,5 ori și de 2,6 ori, respectiv) [19].

Trombofiliile combinate, și anume trombofiliile congenitale asociate cu trombofiliile dobândite, 2 sau mai multe trombofilii congenitale, sunt identificate ca fiind o cauză a PRS precoce și tardive, dar frecvența reală nu este clară [3, 9, 15].

O analiză sistematică a literaturii de specialitate a constatat risc semnificativ pentru pierderea precoce a sarcinii la gravidele cu mutația genei FVL G1691A de tip homozigot și hiperhomocisteinemie, pentru PRS la gravidele cu mutația genei FVL G1691A de tip heterozigot și mutația genei protrombinei G20210A de tip heterozigot, pentru pierderea tardivă a sarcinii la gravidele cu deficiența proteinei S și mutația genei FVL G1691A de tip heterozigot [10].

Altă revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicată în 2002, a descoperit un risc crescut de naștere cu făt mort inexplicabilă la gravidele cu mutația heterozigotă a genei FVL G1691A, deficiența proteinei S, rezistența la proteina C activată, izotipul IgG de anticorpi anticardiolipinici sau anticoagulanți lupici [20].

Prin urmare, studiile analizate sugerează, în general, că prezența unei trombofilii congenitale la gravide este asociată cu pierderea tardivă a sarcinii sau cu nașterea cu făt mort, dar nu cu risc crescut de pierdere precoce a sarcinii. O posibilă explicație este că pierderile tardive ale sarcinii reflectă tromboza vaselor placentare, comparativ cu pierderile în primul trimestru, care sunt mai frecvent determinate de alte cauze. Defectele trombofilice cresc, de asemenea, și riscul pierderilor precoce ale sarcinii în primul trimestru a sarcinii. Cu toate acestea, efectele pot varia în diferite populații.

Cu toate că date randomizate solide pentru acest subiect lipsesc, analiza rezultatelor existente a relevat că nu există nici o relație între trombofiliile congenitale și PRS sau trombofiliile ereditare au un impact redus asupra complicațiilor mediate de placentă, fapt explicat, probabil, prin diferențele în design-ul studiului, prevalența relativ scăzută a unor forme de trombofilii congenitale și a numărului mic de participanți în studiu, diferențe în criteriile de includere și excludere, includerea în diferite studii a populațiilor eterogene de pacienți și aplicarea diferitor definiții ale complicațiilor care nu au permis de a identifica creșteri importante ale riscului de PRS. În plus, asocierile obținute în unele studii pot fi cauzate de frecvența mai mare a acestor mutații în populație, ceea ce nu reflectă relația de cauzalitate. Un alt motiv pentru investigații cu rezultate complet controversate este diferența de fond genetic al populațiilor studiate [9, 5, 14, 18].

În cele mai multe cazuri, evoluția sarcinii la gravide cu trombofilie congenitală este lipsită de evenimente. Cu toate acestea, există un argument că femeile cu orice tip de defect tromboembolic au o prevalență mai mare a complicațiilor în sarcină. Riscurile de avort spontan, RDIUF, DPPNI sunt mai frecvente la purtătorii de trombofilii ereditare. De ce anumite femei cu trombofilie prezintă complicații vasculare gestaționale este încă necunoscut, dar poate fi explicat printr-un efect combinat cu un alt risc protrombotic congenital sau dobândit, la nivel sistemic sau local-placentar, cauzat de factori de mediu, ocupaționali, psihologici, epidemiologici și imunologici. Acești factori afectează coagularea, fibrinoliza și tonusul vascular local la nivelul vaselor placentare. Iar trombofilia congenitală este implicată ca o cauză posibilă [14].

Deși se pare că rezultatele studiilor publicate sunt conflictuale, cele mai multe comentarii, totuși, sugerează o asociere a PRS cu mutația genei FVL G1691A și mutația genei protrombinei G20210A. Cu toate acestea, în pofida asocierii puternice între trombofilie și PRS, probabilitatea unui rezultat cu succes este încă ridicat. Nu este cunoscut de ce doar o minoritate de femei cu trombofilie fac această complicație. Pierderea fetală în aceste cazuri poate reflecta o interacțiune a mai multor factori de risc genetici și dobândiți în microvasculatura placentară [16].

În prezent, o combinație de factori de risc (sarcină, defecte multiple trombofilice ereditare) este asociată cu stările de hipercoagulabilitate secundară și are o puternică asociere cu complicațiile sarcinii. Femeile cu deficiență de AT sau cu defecte trombofilice combinate (inclusiv mutația genei FVL G1691A de tip homozigot, mutația genei protrombinei G20210A de tip homozigot și heterozigoții compuse) sau cu factori de risc suplimentari trebuie monitorizate pentru a supraveghea evoluția sarcinii și pentru a decide necesitatea tromboprolifaxiei în timpul sarcinii [16].

În concluzie, a fost demonstrat cu certitudine că SAF este unica trombofilie dobândită asociată cu PRS și cu alte rezultate adverse ale sarcinii. Calitatea cercetărilor și metodologia robustă în majoritatea studiilor privind asocierea trombofiliei ereditare și PRS lipsesc. Acestea sunt limitate, în mare parte, la studii observaționale mici cu eșantioane mici și eterogene. Combinația hipercoagulabilității ereditare și factorilor de mediu în asociere cu PRS a fost recent explorată ca un suport pentru identificarea persoanelor cu risc ridicat. În plus, definiția și clasificarea PRS, efectul trombofiliilor congenitale asupra avortului spontan necesită studii suplimentare.

Bibliografie

1. Garrido-Gimenez C., Alijotas-Reig J. Recurrent miscarriage: causes, evaluation and management. *Postgrad. Med. J.* 2015, vol. 91, no. 1073, p. 151-162.
2. Kaiser J., Branch D. Recurrent Pregnancy Loss: Generally Accepted Causes and Their Management. *Clin. Obstet. Gynecol.* 2016, vol. 59, no. 3, p. 464-473.
3. Tranquilli A.L. Thrombophilia. *InTech*, 2011, 226 p.
4. Cu privire la efectuarea întreruperii voluntare a cursului sarcinii în condiții de siguranță. Ordinul Ministerului Sănătății nr. 647 din 21.09.2010.
5. Duffett L., Rodger M. LMWH to prevent placenta-mediated pregnancy complications: an update. *Br. J. Haematol.* 2015, vol. 168, no. 5, p. 619-638.
6. Kutteh W.H., Hinote C.D. Antiphospholipid antibody syndrome. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.* 2014, vol. 41, no. 1, p. 113-132.
7. Rai R., Backos M., Elgaddal S. et al. Factor V Leiden and recurrent miscarriage -prospective outcome of untreated pregnancies. *Hum. Reprod.* 2002, vol. 17, no. 2, p. 442-445.
8. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil. Steril.* 2012, vol. 98, no. 5, p. 1103-1111.
9. Louis-Jacques A., Maggio L., Romero S. Prenatal Screening for Thrombophilias: Indications and Controversies, an Update. *Clin. Lab. Med.* 2016, vol. 36, no. 2, p. 421-434.
10. Wu O., Robertson L., Twaddle S. et al. Screening for thrombophilia in high-risk situations: systematic review and cost-effectiveness analysis. *The Thrombosis:*

Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) study. *Health. Technol. Assess.* 2006, vol. 10, no. 11, p. 1-110.

11. Cacciola R., Cacciola E., Cacciola E. The Antiphospholipid Syndrome in Pregnancy: A Review Article. *Int. J. of Hematol. Res.* 2015, vol. 1, no. 1, p. 12-19.

12. Tabacco S., Salvi S., De Carolis S. et al. Predictors of Pregnancy Outcome in Antiphospholipid Syndrome: A Review. *J. Allergy. Ther.* 2016, vol. 7, article 4.

13. Preston F.E., Rosendaal F.R., Walker I.D. et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. *Lancet.* 1996, vol. 348, no. 9032, p. 913-916.

14. Osman O.M., Abulata N.N. Inherited Thrombophilia and Early Recurrent Pregnancy Loss among Egyptian Women. *Open. J. Obstet. Gynecol.* 2015, vol. 5, p. 251-258.

15. Kovalevsky G., Gracia C., Berlin J. et al. Evaluation of the association between hereditary thrombophilias and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2004, vol. 164, no. 5, p. 558-563.

16. Kutteh W.H., Triplett D.A. Thrombophilias and recurrent pregnancy loss. *Semin. Reprod. Med.* 2006, vol. 24, no. 1, p. 54-66.

17. Kocher O., Cirovic C., Malynn E. et al. Obstetric complications in patients with hereditary thrombophilia identified using the LCx microparticle enzyme immunoassay: a controlled study of 5,000 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2007, vol. 127, no. 1, p. 68-75.

18. Rey E., Kahn S., David M. et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003, vol. 361, no. 9361, p. 901-908.

19. De Stefano V., Rossi E., Za T. Inherited thrombophilia and obstetric complications. *Haematol. Rep.* 2005, vol. 1, no. 10, p. 18-21.

20. Alfrevic Z., Roberts D., Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2002, vol. 101, no. 1, p. 6-14.

CAZ CLINIC



© Aliona Cotoman, Rodica Selevestru, Elena Bratu, Diana Rotaru-Cojocari, Ludmila Pinzari, Mariana Ceahlău, Svetlana Șciuca

Aliona Cotoman^{1,2}, Rodica Selevestru¹, Elena Bratu¹, Diana Rotaru-Cojocari¹, Ludmila Pinzari²,
Mariana Ceahlău¹, Svetlana Șciuca¹

DISPLAZIA BRONHOPULMONARĂ LA COPILUL PREMATUR CU MALFORMAȚIE CONGENITALĂ PULMONARĂ

¹ *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*,

² *IMSP Institutul Mamei și Copilului*

Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie

Introducere. Toți sugarii care prezintă semne de suferință respiratorie necesită investigații minuțioase pentru a asigura diagnosticarea și tratamentul corect [8]. Afecțiunile pulmonare la prematuri se întâlnesc în 95% de cazuri. Plămânii nu sunt considerați a fi perfect funcționali pînă în jurul săptămânii 35 de sarcină. Consecințele respiratorii imediate ale nașterii premature pot rezulta din prematuritatea pulmonară, anomaliile în dezvoltarea pulmonară prenatală fiind asociate cu nașterea prematură. Malformațiile congenitale ale sistemului respirator la copii, cu predilecție cele bronhopulmonare, constituie o problemă cu un im-

pact economico-social semnificativ pentru multe țări ale lumii, inclusiv pentru Republica Moldova, fiind în continuare un dezavantaj atât în diagnostic în perioada neonatală, cât și a copilăriei și adolescenței.

Adenomatoza pulmonară (malformație congenitală chistică adenomatoasă a plămânului *CCAM*), afectează de la 1:10 000 la 1:35 000 nașteri [12]. Majoritatea cazurilor sunt diagnosticate prin scanare cu ultrasunete antenatală. Ecografia este principala metodă de diagnostic prenatal al leziunilor pulmonare. Este sigură, ușor accesibilă, ieftină, ajută la evaluarea evoluției acestora și la alegerea momentului nașterii, însă

este limitată prin câmpul vizual mic, contrastul limitat al țesuturilor moi, țesutul adipos matern și experiența operatorului [7]. Malformația chistică adenomatoasă pulmonară (MCAP) se caracterizează prin zone multichistice de proliferare, cu dilatarea bronhiolilor respiratorii terminale și lipsa alveolelor normale. În afara perioadei neonatale, chisturile și zonele de parenchim pulmonar anormal pot acționa ca un punct de plecare al sepsisului, cu apariția pneumoniei, abcesele și a emfizemului [3,4,6]. Simptomatologia copiilor diagnosticați cu o malformație chistică adenomatoasă pulmonară poate varia în funcție de dimensiunea acesteia. Defectele mari duc la apariția simptomatologiei încă din prima zi de viață: pneumotorax, infecții respiratorii recurente, embolie pulmonară [6].

Sindromul de detresă respiratorie (SDR) este una din cele mai des întâlnite probleme în secția de terapie intensivă neonatală. Dar, datorită progresului tehnologic și cercetărilor în domeniu, astăzi copiii cu SDR au o rată de supraviețuire de 99% [18].

Displazia bronhopulmonară (DBP) sau boala pulmonară cronică (BPC) este cea mai frecventă consecință respiratorie a prematurității pe termen lung [10]. Copiii născuți extrem de prematuri prezintă cel mai mare risc pentru DBP. Sugarii născuți la vârsta gestațională de 23 de săptămâni au o incidență de 73%, în timp ce pentru cei născuți peste 28 de săptămâni de gestație incidența este de 23% [18]. Printre cei mai importanți factori de risc ai displaziei bronhopulmonare se enumeră: nașterea prematură (imaturitatea țesutului pulmonar), greutatea mică la naștere (sub 1000 g), ventilarea mecanică de durată; copiii născuți cu diverse malformații, precum și cei care la naștere au aspirat lichid amniotic sau care au contractat infecții în primele zile de viață (imaturitatea sistemului imun). Pe fundalul imaturității țesutului pulmonar al nou-născutului, prin ventilația mecanică prelungită, se poate declanșa un proces inflamator, cu lezarea septurilor alveolare, leziuni de tip bronșiolită necrotizantă. Administrarea corticoterapiei (dexametazonă, beta-metazonă) antenatale, pentru maturarea plămânilor și stimularea acestora să formeze surfactant reduc riscurile apariției acestei afecțiuni.

S-a constatat că trebuie luate măsuri speciale de precauție în terapia cu O₂ la nou-născutul prematur, deoarece există un risc crescut de hiperoxie, cu consecințe grave asupra acuității vizuale și sistemului respirator [2,5,17]. Studii observaționale privind variațiile în practica clinică au sugerat că tratarea sugurilor prematuri cu presiune nazală continuă pozitivă (CPAP) în timpul resuscitării este posibilă și poate reduce rata de intubare și incidența displaziei bronhopulmonare [1,13].

Displazia bronhopulmonară este o cauză majoră a mortalității și morbidității la copiii prematuri [15]. Există mai multe criterii care orientează spre acest diagnostic. Astfel, un nou-născut prematur sau cu greu-

tate mică la naștere, care necesită ventilație cu presiune pozitivă în primele 2 săptămâni de viață timp de cel puțin 3 zile și care are semne de respirație anormală și modificări imagistice specifice, este suspect de displazie bronhopulmonară. De asemenea, există criterii de diagnostic care se bazează pe vârsta gestațională la care a fost imperios a se include ventilația mecanică; un factor predictiv al severității afecțiunii este reprezentat de valoarea procentului de oxigen necesar; necesarul în oxigen >30% este considerat ca fiind stadiu sever.

Dintre investigațiile imagistice se va efectua radiografia pulmonară; aceasta atât pentru a constata severitatea displaziei bronhopulmonare, cât și pentru a efectua diagnosticul diferențial cu alte afecțiuni bronhopulmonare. Radiografia pulmonară cu desen reticular sugerează un aspect fibrotic, iar în stadiile avansate poate apărea cardiomegalie din cauza hipertensiunii pulmonare [18].

Scopul. Evaluarea afectării bronhopulmonare la un copil născut prematur cu malformație pulmonară.

Material și metode. Cercetarea prezintă un studiu clinic observațional, în care a fost evaluat un copil născut prematur spitalizat la Institutul Mamei și Copilului.

Rezultate și discuții. Prematuritatea reprezintă cauza cea mai importantă de mortalitate (50%) și morbiditate perinatală (80%), precum și un important factor de mortalitate și morbiditate infantilă (40%). Frecvența prematurității este de 6-16% din totalul nou-născuților [11]. Clasificarea prematurității [9,14]: gradul I de prematuritate – copiii cu greutatea 2.500-2.000 g și vârsta gestațională 34-37 săpt. au riscul de mortalitate de 5-10%; gradul II de prematuritate – copiii cu greutatea 2.000-1.250 g și vârsta gestațională 30-34 săpt. au riscul de deces de 10-40%; gradul III de prematuritate – copiii cu greutatea 1.250-850 g și vârsta gestațională 26-30 săpt. au un risc major de mortalitate (30-100%), iar gradul IV de prematuritate – copiii cu greutatea >850 g, vârsta gestațională >26 săpt. au riscul de mortalitate egal cu limita inferioară a viabilității. Clasificarea prematurului la naștere: *prematuritatea simplă*, când prematurul se naște la 7 luni datorită unor cauze ce nu țin de făt (un efort fizic brusc, traumatism abdominal, emoții neplăcute și nașteri habituale la 7 luni) în această situație recuperarea somatopsihică este integrală; *prematuritatea patologică*, consecință a influențelor nocive în timpul vieții intrauterine [11].

Caz clinic. Copil de sex feminin născut la 17.08.2017, la termenul de 29 săptămâni de gestație (s.g.). Copilul este de la a V-a sarcină (primele două sarcini copii sănătoși, sarcinile III, IV – avort medicamentos). Sarcina curentă: toxicoză severă de la 6 s.g., tratament în staționar pentru menținerea sarcinii, hematom retroplacentar, risc de avort spontan, placenta *praevia*, pierdere ponderală. Mama prezintă infec-

ții nefrourinare repetate. Fetița s-a născut cu greutate foarte mică la naștere (GFMN) – 1400 g., talia 30 cm, perimetrul cranian 29 cm, scorul Apgar 5/6 puncte.

Ecografia în trimestrul II-III de sarcină cu Doppler: Prezență pelviană. Sarcină monofetală în evoluție, monocorială, monoamniotică. Fătul corespunde la 28-29 s.g. MCC – sugestie pentru stenoza trunchiului pulmonar, defect al septului interventricular subaortic, dextracardia aortei – sugestivă pentru tetralogia Fallot. Hipoplazia timusului. Ariile pulmonare – se determină pulmoni hiperecogeni cu multiple formațiuni chistice: pe dreapta d-4,1mm, d-5,1mm, pe stânga d-9,6 mm, d-4,9 mm. Adenomatoză pulmonară.

Majoritatea leziunilor din cadrul MCAP evoluează până la 27 s. g., după care ating o fază de platou, iar de la 29 s. g. se resorb spontan sau înregistrează o scădere a volumului acesteia în raport cu masa corporală fetală [4,6].

Tegumentele: pale-subicterice, subțiri, mucoase curate, turgorul păstrat; forma craniului normocefalică, suturile craniene suprapuse; conștiința clară, fotoreacția pupilelor simetrică, afecțiuni ale nervilor craniocerebrali absente; hipotonus muscular, activitate motorie scăzută, poziția în pătuc semiflexie; reflexe fiziologice: Babkin pozitiv, Robinson, Moro, Bauer, apărare, sprijin, mers automat, apucare, sugere, glutiție – slab pozitive. FR55/min, SpO₂–68-70% (după O₂-terapie – 89-91%) Auscultativ, murmur atenuat, raluri crepitante, stridor. FCC–142, TA–90/49 mmHG, zgomote cardiace sonore, ritmice, sufluri prezente.

Analiza generală a sângelui: Hb - 132 g/l, Er - 4,1x10¹²/l, Ht - 0,36%, Tr - 240x10¹²/l, L-28x10⁹/l, Neșeg - 22%, Eoz - 2%, Limf - 22%, Mon - 13%. Analiza biochimică: glucoza 5,3 mmol/l, proteina generală 48 g/l, ureea – 8 UI/l, bilirubina totală – 180 μmol/l, PCR – neg, Na–131mmol/l, K–5,3 mmol/l, Ca–2,2 mmol/l.

Inflamația intrauterină este asociată cu un risc crescut de septicemie cu debut precoce și are probabil consecințe adverse pe termen lung asupra sistemului imunitar. Intervențiile medicale necesare au un impact suplimentar asupra dezvoltării fătului [4]. Boala membranelor hialine este o afecțiune cu plămân imatur și deficit biochimic de surfactant. Membranele hialine sunt compuse din fibrină, reziduuri celulare, celule roșii din sânge, neutrofile rare și macrofage [19]. Ele apar ca un material eozinofil, amorf, căptușind sau umplând spațiile de aer și blocând schimbul de gaze.

Măsurile de resuscitare–în volum deplin, s-au administrat 2 doze de surfactant intratraheal, copilul a fost plasat la presiune continuu pozitivă în căile aeriene (CPAP). Agravarea stării generale, SaO₂ 65-70%, acidoza respiratorie au necesitat inițierea ventilării artificiale pulmonare (VAP) cu regim de hiperventilare. Ulterior, copilul este menținut la CPAP timp îndelungat, conform indicațiilor medicale, condiționate de afectarea bronhopulmonară severă, sindromul de detresă respiratorie, sepsisul neonatal. Copilul era alimentat artificial cu formulă adaptată hidrolizată.

Testele imunității umorale la copil erau reduse: IgA-0,3 mg/ml, IgM-0,2 mg/ml, IgG-2,2 mg/ml, și concentrația IgE egală cu 35,8 ME/ml.

Radiografia cutiei toracice (16.09.2017): volumul pulmonar obișnuit, desen pulmonar intensificat, hilul cu structură redusă, conturul mediastinului clar, opacități pneumonice pe dreapta în regiunea lobului superior, pe stânga bazal, ICT – 0,61, intestinul balonat, aerocolie, cardiomegalie ușoară, MCC? Ro toracică (20.09.2017): plămânii aerați, desen pulmonar intensificat, opacități pneumonice bazal bilateral cu accent pe stânga, hepatomegalie, aerocolie, Ro-dinamică slab pozitivă (fig. 1).

Tomografia computerizată 04.10.17 (2 luni) a cutiei toracice și mediastinului MPR: multiple arii fi-



Fig. 1. Radiografia cutiei toracice pe 16.09.2017 și 20.09.2017 cu dinamică negativă. Opacități pneumonice bilateral, pe dreapta în regiunea lobului superior, pe stânga bazal. Formațiuni chistice în ariile medii bilaterale. Hepatomegalie. Aerocolie.



Fig. 2. Tomografia computerizată 04.10.17 (2 luni) a cutiei toracice și mediastinului MPR.

broatelectatice în S2, S3, S4, S5 pe dreapta și S4, S5, S10 pe stânga de configurare nedeterminată, fără vizualizarea bronhogramei aeriice, asociate cu prezența multiplelor bule aeriice milimetrice (5 mm); multiple opacități liniare și reticulare inserate în arii de hiperatenuare tip "sticlă mată" – diseminate difuză bilateral; distorsiunea arhitectonicii anatomice a parenhimalului pulmonar, marcată prin atenuare mozaică (arii de hipo-/hiperatenuare) în ambele câmpuri pulmonare difuz bilateral „air trapping”; hiperpneumatizarea S3 bilateral; aderențe pleuro-pulmonare diseminate în segmentele bazale bilateral (opacități liniare subpleural). Datele prezente pot fi încadrate în displazia bronhopulmonară (fig. 2).

Consultat de medicul genetician – prematuritate severă, malformații congenitale multiple, MCC, stenoza arterei pulmonare, defectul septului interventricular, chisturi pulmonare congenitale.

Rezultatul tratamentului la pacientul dat este rezolvarea sigură a afectării bronhopulmonare severe cu sindrom distres respirator, sepsis neonatal cu diferite rate posibile de insucces, condiționate de asocierea malformațiilor congenitale cu DBP la copilul prematur.

Concluzii. Afectarea sistemului bronhopulmonar la copilul prematur aflat la oxigenoterapie îndelungată s-a caracterizat clinic prin insuficiență respiratorie severă, sindrom bronhoobstructiv, iar imagistic prin fenomene de fibroză în structurile interstițiale și persistența formațiunilor chistice bilateral. Afectarea pulmonară la copilul prematur evoluează cu riscuri de sepsis neonatal, pe fundalul infecției supraadăugate persistente pe un țesut bronhopulmonar malformativ. Malformația adenomatoidă chistică la copilul născut prematur este o situație clinică rară, iar oxigenoterapia prelungită determină instalarea bolii cronice a prematurului – displaziei bronhopulmonare, care creează circumstanțe evolutive nefavorabile pentru statutul morfofuncțional bronhopulmonar cu riscuri majore de deces precoce.

Bibliografie:

1. Ammari A., Suri M., Milisavljevic V. et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J. Pediatr.* 2005;147:341-347
2. Askie L.M., Henderson-Smart D.J., Irwig L., Simpson J.M. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N.Engl.Med.* 2003, 349,p.959-967
3. Brătilă Elvira, Malformațiile pulmonare fetale - principii de diagnostic și conduită terapeutică. *Ginecologia.* 2016. nr. 14 (4) p.22-27
4. Chan YF, Oldfield R, Vogel S, Ferguson S. Pulmonary sequestration presenting as a prenatally detected suprarenal lesion in a neonate. *J. Pediatr. Surg.*, 2000; 35:1367-9
5. Colin J, Morley M CPAP and Low oxygen saturation for very preterm babies. *N Engl Jorنال Med* 2010, 362:2024-2026
6. Curran P.F., Jelin E.B., Rand L. et al. Prenatal steroids for microcystic congenital cysticadenomatoid malformations. *J. Pediatr. Surg.* 2010;45:145-50.
7. Desai S. et al. Secondary vascular changes in pulmonary sequestrations. *Histopathology.* 2010. 57(1):121-7
8. Gallacher D.J. et al. Common respiratory conditions of the newborn. 2016,12(1):30-42
9. Glass Hannah C. Outcomes for Extremely Premature Infants. *Anesth Analg.* 2015 Jun; 120(6): 1337–1351
10. Greenough ASemin. Long term respiratory outcomes of very premature birth (<32 weeks). *Fetal Neonatal Med.* 2012. 17(2):73-6
11. Guidelines on basic newborn resuscitation. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://www.who.int/maternal_child)
12. Lakhoo K. Management of congenital cystic adenomatous malformations of the lung. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009. 94(1):F73-6
13. Lundstrom K. Initial treatment of preterm infants--continuous positive airway pressure or ventilation? *Eur J Pediatr.* Ed.2:S25-9

14. Manja V., Saugstad O.D., Lakshminrusimha S. Oxygen Saturation Targets in Preterm Infants and Outcomes at 18–24 Months: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017;139(1):e20161609

15. Marter L.J., Allred E.N., Leviton A. et al. Antenatal glucocorticoid treatment does not reduce chronic lung disease among surviving preterm infants. *J.Pdia tr*.2001,138:198-204

16. Puopolo K.M. et al. Identification of extremely premature infants at low risk for early-onset sepsis. *Pediatrics* 2017. Vol 140., number 5:e20170925

17. Tin W., Milligan D.W.A., Pennefather P., Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child. Fetal Neonatal Ed*. 2001; 84, p.106-110

18. Trembath A., Laughon M.M. Predictors of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatol*. 2012 Sep; 39(3):585-601

19. Hardt K., Schoof E., Kandler M.A., Dötsch J., Rascher W. Aerosolized perfluorocarbon suppresses early pulmonary inflammatory response in a surfactant-depleted piglet model. *Pediatric research*. 2002. 51 (2):177–82

© Mureșan Rodica-Ana, Balanețchi Ludmila, Gocan Horațiu Viorel, Borza Georgeta

Mureșan Rodica-Ana^{1,2}, Balanețchi Ludmila^{2,3}, Gocan Horațiu Viorel^{1,2}, Borza Georgeta²

NOU-NĂSCUT CU FIBROZĂ CHISTICĂ FORMĂ SEVERĂ

(prezentare de caz clinic)

¹Universitatea de Medicină și Farmacie "I.Hațieganu",

²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii, Cluj Napoca,

³Univeristatea de Medicină și Farmacie "N.Testemițanu"

Introducere. Fibroza chistică, sau mucoviscidoza, este o entitate patologică cu transmitere genetică, autozomal recesivă în cadrul căreia sunt afectate în întregime glandele exocrine. Boala este cauzată de mutații la nivelul genei situate pe brațul lung al cromozomului 7(7q31), care codifică o proteină transmembranară CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), ce face parte din familia proteinelor cu acțiune ATP-azică și funcționează ca și un canal de clor la nivelul polului apical al membranelor celulelor epiteliale. Din cauza secrețiilor vâscoase, aderente, apar manifestări de tip respirator, cu obstrucția tractului respirator difuză și progresivă, cu infecții secundare, obstrucție progresivă a ducturilor pancreatice și manifestări intestinale [1,2].

Aproximativ 6% din populație este heterozigotă. Dacă la naștere apare și ileus meconial, crește probabilitatea ca și următorii frați să prezinte manifestări intestinale și simptomatologie predominantă de obstrucția tubului digestiv cu meconiul vâscos, aderent. În cadrul fibrozei chistice apar tulburări electrolitice. Nivelele de sodiu și clor în sudoare sunt crescute ca rezultat al impermeabilității epitelului la ioni de clor, cu tendință la reținerea sodiului intraluminal. Majoritatea pacienților cu fibroză chistică datorită absenței enzimelor pancreatice în suc intestinal au leziuni pancreatice grave, secreția intestinală de mucus hipervâscos este precoce, încă din perioada pre-

natală, cu formarea meconiului cu conținut scăzut în apă și cu anormalități biochimice.[2] Supraviețuirea copiilor cu fibroză chistică s-a îmbunătățit odată cu apariția centrelor speciale de gestionare a pacienților cu această patologie, a antibioterapiei țintite și a suportului nutrițional intensiv [4].

Prezentarea cazului. Nou-născut în vârstă de 2 ore provenit din sarcina dispensarizată, din mamă în vârstă de 21 ani, sarcina 1, nașterea 1 la care în săptămâna 32 de sarcină se efectuează un RMN fetal (Dr. Roxana Popa-Stănilă) fătul fiind suspionat de o malformație de tub digestiv și peritonită datorată unei perforații intrauterine, se internează în Secția de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică Cluj Napoca, în vederea tratamentului și a investigațiilor de specialitate. În urma examinării RM se conturează un prim diagnostic de atrezie de intestin subțire (probabil ileon proximal), cu perforație intestinală și pseudochist meconial gigantic rezultat în urma necrozei ischemice, a perforațiilor cu extravazarea meconiului în cavitatea peritoneală și lichefierea acestuia. Având în vedere diagnosticul antenatal, la 38 de săptămâni de sarcină se efectuează cezariană (indicație maternă), nou-născut cu masa 2600 g, lungimea 50 cm, scor Apgar 8. La 2 ore de la naștere transferat în secție.

Examenul obiectiv la internare: copil cu stare generală alterată, abdomen destins, care nu participă la mișcările respiratorii, cu circulație colaterală la ni-

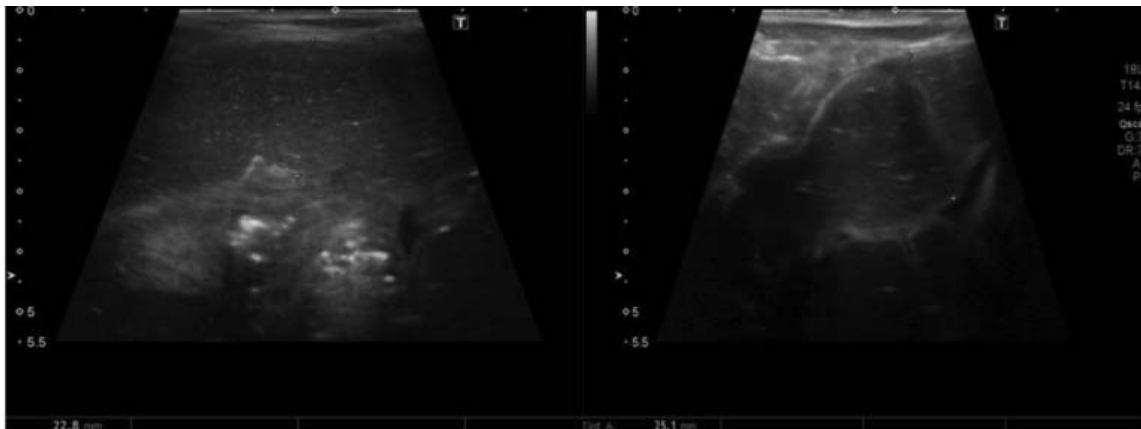


Fig. 1,2. Structuri intestinale dilatate

velul peretelui abdominal, fără zgomote hidroaerice, sensibil la palpare difuz, semne de iritație peritoneală pozitive, tranzit intestinal absent și aspirat bilios pe sonda nazogastrică.

Se efectuează ecografie abdominală (Dr. Asavaoie Carmen) care susține diagnosticul amintit mai sus.

Se evidențiază ecografic dilatarea marcantă a stomacului, duodenului și a anselor intestinale (20-28 mm), dilatare vizualizată până la nivelul fosei iliace drepte (probabil segment de ileon). Ansele intestinale au conținut predominant lichidian, iar în jumătatea proximală se evidențiază și conținut aeric. Cadrul colic nu poate fi urmărit pe toată lungimea, fiind vizualizat un mic segment complet colabat, fără conținut lichidian sau aeric. Hipoperistaltism intestinal. Interleal se identifică fine pelicule lichidiene.

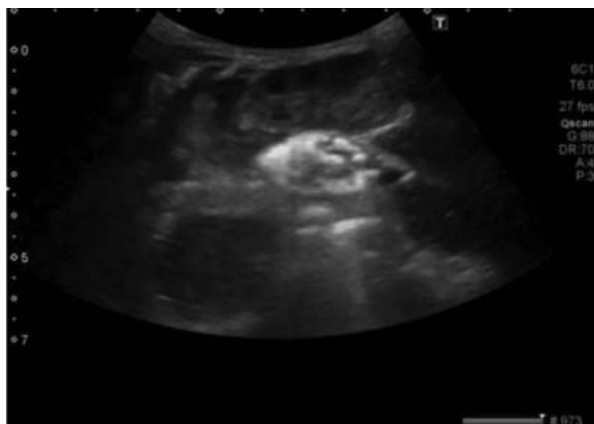


Fig.3 Structură hiperecogenă cu calcifieri sugestivă pentru peritonită meconială în viața intrauterină.

La nivelul fosei iliace drepte se evidențiază o structură de tip digestiv, cu conținut lichidian, ce prezintă aspect mai ecogen al peretelui, comparativ cu restul anselor intestinale, posibil calcifieri (fig.3). Vasele mezenterice nu pot fi vizualizate.

Se decide suplimentarea investigațiilor cu o radiografie abdominală pe gol (Dr. Coșarcă Mihaela) unde

se observă lipsa aerației în etajul abdominal inferior, aerație la nivelul stomacului, duodenului și posibil jejunului (fig.4). Fără semne de pneumoperitoneu. Se evidențiază un nivel hidroaeric, cu calcifieri periferice, deasupra crestei iliace drepte (pseudochist cu calcifieri, obiectivat la RMN fetal).



Fig.4.Radiografie abdominală pe gol

Având în vedere tabloul clinic, se ridică suspiciunea de mucoviscidoză și se recoltează analize pentru teste genetice, identificarea mutației CFTR responsabile.

După pregătire a preoperației respective, s-a intervenit chirurgical, în anestezie generală. Se intervine chirurgical având ca și diagnostic preoperator malformație obstructivă de tip digestiv, conturat în urma investigațiilor clinice și paraclinice, sub anestezie generală, în scop diagnostic și pentru stabilirea conduitei terapeutice chirurgicale. Intraoperator, se evidențiază multiple aderențe și bride peritoneale, care se lizează, anse intestinale dilatate cu atrezie ileală tip IIIB, iar distal o zonă de ileon mult dilatată, cu perforații multiple blocate (piesă EHP). S-a practicat

laparotomie exploratorie, rezecție segmentară de ileon, ileostomie, lavaj, drenaj în Douglas.

Evoluția pe parcursul internării a fost lent favorabilă, sub tratament antibiotic, antialgic, antiinflamator cu externare după 12 zile de spitalizare cu stare generală bună, afebrilă, abdomen normal conformat, mobil cu respirația, insensibil la palpare, fără semne de iritație peritoneală, cu toleranță digestivă bună, inițial pe sonda nazogastrică, apoi oral, tubul de dren peritoneal se suprimă în ziua a 6-a postoperator, cu tranzit intestinal reluat spontan pe ileostomă, ileostomă funcțională, fără semne inflamatorii locale, plaga chirurgicală curată, fără secreții, în curs de epitelizare.

La vârsta de 3,5 săptămâni copilul se prezintă din nou în clinica noastră, pentru agitație psihomotorie, scaune diareice, inapetență. Clinic – stare generală gravă, tegumente și mucoase palide, țesut celular adipos slab dezvoltat, sdr de deshidratare sever (pliul cutanat persistent, fontanela anterioară deprimată, tegumente uscate), oligurie, regres ponderal important (≈ 800 g în 2 săptămâni, la domiciliu), masa la internare 1800 g, tendință la hipotermie, stabilă respirator, abdomen destins, mobil cu respirația, moderat sensibil la palpare, fără semne de iritație peritoneală, tranzit intestinal prezent accelerat, cu scaune apoase, pe ileostomă.

Biologic – acidoză metabolică decompensată (Asstrup), hiponatriemie severă, sdr inflamator (procalcitonina \uparrow , PCR – N, leucocitoză), sdr de retenție azotată, hipoproteinemie, minimă citoliză hepatică.

Se exclude un abdomen acut chirurgical, după examenul clinic și examinarea ecografică și radiologică, și se internează pacienta în secția Terapie Intensivă Medicală, pentru investigații și tratament de specialitate. S-a instituit terapia de reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, antibioticoterapie, antisecretor gastric, cu reluarea ulterioară a alimentației enterale cu Alfare (LP), cu ameliorarea simptomatologiei.

Pe parcursul internării, prezintă decompensări ale sdr respirator cu desaturări și se inițiază suport respirator O_2 pe canulă nazală, mască facială. Având în vedere confirmarea dg de FC formă severă (mutația CFTR – G542X/c.1624G>T), se inițiază tratament cu Pulmozyme și Creon, cu ameliorarea sindromului funcțional respirator.

Evoluția pe parcursul internării a fost fluctuantă, cu complicații infecțioase cu evoluție rapidă și multiple episoade de sepsis sever cu *Candida albicans* și *Serratia marcescens*, cu sindrom anemic, trombocitopenie severă și tulburări de coagulare, cu sindrom de hepatocitoliză și coleastăză, motiv pentru care s-a instituit tratament conform culturilor și antibiogramelor, creșterea necesarului transfuzional, nutriție mixtă (enterală și parenterală), probiotice.

Ulterior, la vârsta de 3 luni, starea generală s-a agravat, în contextul unui sepsis cu *Acinetobacter*, cu evoluție spre șoc septic, cu sdr inflamator de tip sep-

tic, pancitopenie importantă, cu evoluție nefavorabilă, motiv pentru care s-a inițiat terapia cu Meronem, Colistin, antimicotic, cu ușoară ameliorare a simptomatologiei și a valorilor biologice, dar alterare clinică rapidă.

Evoluția a fost spre disfuncție multiplă de organe, inițial cu insuficiență renală, apoi hepatică, cu pancitopenie severă, cu dezechilibre electrolitice și acido-bazice majore. Având în vedere evoluția spre MSOF, copilul a fost intubat oro-traheal și inițiată ventilația mecanică.

În ziua următoare a prezentat bradicardie progresivă cu asistolie, fără răspuns la manevrele de resuscitare. S-a declarat decesul în data de 21.07.2018 ora 8.30

Discuții. Peritonita meconială este definită ca o peritonită chimică, aseptică datorată extravazării meconiului în cavitatea abdominală, corelată cu perforația prenatală a intestinului. Perforația este de obicei produsă de obstrucția prin ileus meconial, atrezie intestinală. Peritonita meconială asociată cu fibroza chistică este încadrată ca și o complicație a ileusului meconial [5]. Nu se poate lua în considerare diagnosticul de peritonită meconială dacă în cursul vieții intrauterine nu a existat o perforație digestivă, care de cele mai multe ori este concomitentă cu fenomenele vasculare direct implicate în atreziile jejuno-ileale. Meconiul care pătrunde în cavitatea peritoneală este steril, motiv pentru care acest tip de peritonită se consideră aseptică, dar conține enzime digestive care antrenează reacții peritoneale.

În general peritonita meconială este localizată, iar tabloul clinic este al atreziei intestinale cu care este asociată de cele mai multe ori. Din punct de vedere imagistic existența calcificărilor pe radiografia abdominală pe gol poate sugera diagnosticul [3].

Concluzii.

- Mucoviscidoza este o boală sistemică gravă cu transmitere genetică autozomal recesivă.
- Diagnosticul prenatal se poate pune prin biopsia trofoblastului dacă există în familie între frați un caz asemănător, mutația putând fi identificată, ecografic sau prin RM fetal care evidențiază malformațiile obstructive ale tubului digestiv,
- Stabilirea diagnosticului de malformație de tub digestiv (prin RMN fetal) conduce spre inițierea precoce a tratamentului chirurgical;
- Mutația CFTR – G542X/c.1624G>T este responsabilă de o formă severă a FC, cu evoluție fulminantă;
- Condițiile igienico-dietetice ale copilului cu FC sunt specifice, iar nerespectarea acestora conduce spre o alterare rapidă a stării copilului, în special a nou-născutului.
- Mucoviscidoza, ileusul meconial și peritonita meconială sunt entități patologice diferite însă de cele mai multe ori ele coexistă [6].
- Fibroza chistică îmbracă caracteristicile de suferință digestivă și respiratorie cronică, însă poate evolua și cu caracter acut.

• Atrezia de ileon și peritonita meconială reprezintă principalele manifestări digestive din perioada neonatală.

• Majoritatea pacienților cu mucoviscidoză necesită intervenție chirurgicală pentru alte probleme precum bronșiectazii, pneumotorace, afecțiuni ORL.

Bibliografie

1. Mall M, Kreda SM, Mengos A, et al. The delta F508 mutation results in loss of CFTR function and mature protein in native human colon. *Gastroenterology*, 2004.

2. Blackman SM, Deering-Brose R, Mc Williams R et al. Relative contribution of genetic and non genetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006.

3. Corneliu Sabetay, *Tratat de chirurgie, Chirurgie Pediatrică* sub red. Irinel Popescu, Constantin Ciuce – Ed. a 2-a, București, Editura Academiei Romane, 2013 L. 279-290.

4. Slieker MG, Uiterwaal CS, Sinaasappel M, et. al. Birth prevalence and survival in cystic fibrosis: a national cohort study in the Netherlands, *Chest* 2005.

5. Hubert P.J. van der Doef, Freddy T.M. Kooke, Cornelis K. Van der Ent, Roderick H.J. Houwen, *Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium ileus, Distal ileus Obstruction Syndrome and Constipation*, 2011.

6. Kelly E, Wood M.D., *New England Journal of Medicine*, Meconium ileus in a neonate with Cystic Fibrosis, march 2018.

© Blăniță Daniela, Gorea Tatiana, Bozadji Veaceslav, Hadjiu Svetlana, Oglindă Ana, Zoltan Lukacs, Usurelu Natalia

Blăniță Daniela¹, Gorea Tatiana¹, Bozadji Veaceslav¹, Hadjiu Svetlana¹, Oglindă Ana¹,
Zoltan Lukacs², Usurelu Natalia¹

DEREGLAREA METABOLISMULUI SFINGOLIPIDELOR: MALADIA KRABBE.

¹*Institutul Mamei și Copilului,*

²*Centrul Medical Universitar Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germania.*

Introducere. Maladia Krabbe reprezintă o patologie neurodegenerativă determinată genetic de deficiența enzimei lizozomale galactocerebrozidaza (β -GALC), al cărei rol este esențial în dezvoltarea și maturarea mielinei. Deficitul acesteia este responsabil de acumularea galactozilceramidei, care produce o substanță toxică, numită *psychosina*, ce afectează substanța albă a sistemului nervos central și periferic. Incidența acestei patologii este estimată în jur de 1 la 100.000 de nașteri, 90% atribuindu-se formei infantile [1], cu mecanismul de transmitere autosomal recesiv. Se cunosc peste 75 de mutații în gena GALC care pot provoca maladia Krabbe, însă corelarea genotip-fenotip până în prezent rămâne o provocare [3]. Singura excepție o prezintă "deleția 30-kb" în gena GALC în stare homozigotă, care rezultă cu activitate nulă a enzimei β -GALC și este predictivă pentru debutul infantilă-precoce al maladiei [6]. Ținând cont de vârsta de debut, se cunosc 4 forme clinice ale bolii Krabbe: infantilă, infantilă-tardivă, juvenilă și forma adultă. Tratatamentul acestei patologii se rezumă la transplantul de celule stem (HSCT),

eficacitatea căruia este demonstrată doar în perioada presimptomatică [3].

Material: prezentare de caz clinic. Se raportează cazul unei fete născută într-o familie tânără, mixtă de minorități etnice, nonconsagvină, din sarcina a II-a pe fond de anemie și gestoză, fiind al doilea copil, născută la termen cu G 3660 g, L 54 cm, Pc 36 cm, scor Apgar 8/8 puncte. Anamnezic eredocolateral neagrav. Perioada perinatală a decurs fără particularități. La vârsta de 2 luni mama a observat că copilul prezintă plânsete permanente și iritabilitate, slab urmărește obiecte și nu fixează privirea. Astfel, la 4 luni copilul a fost internat în secția de Neurologie a nou-născuților a IMSP Institutul Mamei și Copilului cu următoarele acuze: hiperexcitabilitate, iritabilitate, slab ține capul și se sprijină în picioare, slab fixează și urmărește privirea. Pe parcursul internării copilul a fost investigat neurologic, determinându-se: spasticitate în membrele superioare și inferioare, hipotonie musculară, reflexele osteotendinoase păstrate, reflexele fiziologice și de apărare prezente, D=S, reflexul Babinski negativ și sensibilitate păstrată. În scop de diagnostic s-au

efectuat următoarele investigații clinice și paraclinice: electromiografia (EMG) a relevat dereglări de activitatea bioelectrică a mușchilor gastrocnemieni bilaterali, hipotonia musculară, transmisia pe traiectul nervului peroneus și tibialis în limitele normei; electroencefalografia (EEG) - în regiunea C-P dex se constată complexe unice de val ascuțit, undă lentă de caracter epileptiform a structurilor corticale, înregistrată unilateral. Analiza biochimică a evidențiat valori crescute ale transaminazelor (ALAT-111 U/l (*ref.val.* <32U/l), ASAT 91 U/l (*ref.val.* <32U/l)), LDH 554 U/l (*ref.val.* 225-450U/l) și valori scăzute ale Fe 4.3 mcmol/l (*ref.val.* 8.9-30 mcmol/l). Examenul oftalmoscopic, neurosonografic, ultrasonografic al organelor interne și ale bazinului mic, analiza generală de sânge și urină, profilul hormonal și punctia lichidului cefalorahidian (LCR) s-au prezentat fără particularități patologice. Nu s-a determinat prezența TORCH infecțiilor intrauterine. În urma examinării prin CT cerebral s-au determinat modificări patologice la nivelul tracturilor cortico-spinale și a nucleelor dentate bilateral cu sugestia pentru maladia Krabbe. Cu scop de reconfirmare a poziției relevate la CT cerebral, s-a efectuat RMN cerebral 1.5T cu următoarea concluzie: rarifierea materiei albe periventriculare bilateral, cu defecte chistice liniare în direcția capsulei interne bilateral, mielinizarea atipică, neuniformă a materiei albe a emisferelor cerebrale cu lărgirea spațiului subarahnoidal frontotemporal bilateral, păstrând supoziția despre prezența unei Leucodistrofii. Ținând cont de anamnezicul bolii, manifestările clinice și rezultatele investigațiilor paraclinice, copilul a devenit suspect pentru o eroare înăscută de metabolism, de tipul sfin golipidozelor, și anume maladia Krabbe. Pentru confirmarea diagnosticului s-a colectat sânge pe hârtie de filtru specială (DBS) pentru studierea activității enzimatice a GALC. Luând în considerare că astfel de teste nu se efectuează în Republica Moldova, proba a fost trimisă la Centrul Medical Universitar Hamburg-Eppendorf din Hamburg, Germania. În urma prelucrării probei, s-a determinat o valoare diminuată semnificativ a activității enzimei beta-galactocerebrozidazei 8 pmol/spot*20h (*ref.val.* 32-500 pmol/spot*20h), ceea ce a confirmat prezența maladiei Krabbe. Pentru reconfirmarea rezultatului, a fost trimisă o altă probă peste 2 săptămâni în Laboratorul Național de Genetică, din Sofia, Bulgaria, unde s-a determinat un rezultat similar al enzimei β -GALC 3.37 nmolMU/24 h/mg (*ref.val.* 6-50 nmolMU/24h/mg). Timp de 2 luni ulterioare, maladia a progresat prin înrăutățirea stării copilului până la instalarea comei de gr.II-III, cu edem cerebral și sindrom bulbar, pneumonie polisegmentară bilaterală complicată cu atelectazie a lobului superior pe dreapta, nefrită toxică, malnutriție proteico-calorică și imunodeficiență secundară. Tratamentul la această etapă este doar simptomatic și include terapie anticonvulsivantă, antibacteriană, desensibilizantă, antiinfla-

matorie, alimentare parenterală și îngrijire paliativă, la care copilul a răspuns parțial.

Discuții. Maladia Krabbe reprezintă o boală rară, determinată de dereglarea metabolismului sfin golipidelor care rezultă cu schimbări degenerative fatale ale mielinizării sistemului nervos central. În perioada infantilă, această eroare înăscută de metabolism are un caracter progresiv prin declinul activității psihomotorii și deces în primii doi ani de viață. Debutul tardiv al maladiei (forma juvenilă sau adultă) are un regres clinic lent, pacienții având o durată de viață mai lungă (tabelul 1). Diferența dintre debutul maladiei și severitatea acesteia depinde de aria mutagenă a genei GALC și de toxicitatea *psychosinei*[2].

Diagnosticul de laborator al maladiei Krabbe include RMN cerebral, RMN cu spectroscopie, analize biochimice ale LCR, studierea activității enzimatice a β -GALC și determinarea mutației în gena GALC la nivel molecular genetic[2]. În 92% la pacienții simptomatici se determină un nivel ridicat al proteinei în LCR, ceea ce reprezintă un indicator forte al acestei patologii. În același timp, nu toți pacienții simptomatici manifestă abnormalități ale LCR. Prin urmare, creșterea proteinei este mult mai caracteristică pentru forma infantilă, deși valorile normale ale acesteia nu exclud patologia. Examenul EEG relevă modificări anormale nespecifice pentru patologia în cauză. Diagnosticul final se stabilește în urma studierii activității enzimatice și determinarea mutației la nivelul genei GALC. Evaluarea copiilor la care s-a determinat activitate scăzută a GALC include puncție lombară, RMN cerebral, evaluarea conductibilității nervoase, EEG, examen oftalmologic la fiecare 3 luni timp de 1 an [3].

Pentru diagnostic cât mai corect se necesită efectuarea unui diagnostic diferențial cât mai munișos cu alte maladii neurodegenerative, ca : GM₂-Gangliozidoze, Maladia Gaucher, Leucodistrofia metacromatică, Maladia Neimann-Pick, Adrenoleucodistrofie tip X-linkată, Maladia Pelizaeus-Merzbacher și Alexander[2]. Până la momentul actual s-au efectuat numeroase studii pentru a se determina tactica corectă de tratament și a se găsi cea mai oportună terapie pentru copiii diagnosticați cu maladia Krabbe. Deși se propune HSCT ca potențial tratament, studiile recente au determinat un grad divers de beneficiu, în dependență de forma clinică manifestată. Cel mai impunător efect de ameliorare s-a observat la pacienții care sunt asimptomatici sau manifestă o formă ușoară a patologiei. Diagnosticul cât mai precoce al maladiei Krabbe, reprezintă o justificare forte pentru screeningul neonatal, care pentru prima dată a fost implementat în New York în anul 2006 [4]. Inițierea HSCT cât mai precoce este crucială pentru supraviețuire, de aceea este esențial de a identifica formele infantile ale maladiei Krabbe. Controversat este momentul că, HTSC nu este indicat la cei cu formele cu debut tardiv, de ace-

Formele clinice ale maladiei Krabbe.

| Forma clinică | Parametrii radiologici și biochimici | Manifestările clinice | Morbiditate/mortalitate |
|--|--|---|---|
| Forma infantilă (diagnosticată în primele 6 luni de viață). | RMN cerebral – demielinizare centrală cu predominanță la nivelul substanței albe și atrofia optică. LCR – uneori nivelul proteinei ridicat | Probleme de alimentare, spasticitate, hipertonie, hiperestezie, cecitate, surditate, demielinizarea periferică cauzează un declin progresiv al activității psihomotorii, slăbiciunea extremităților, ataxie și convulsii. | Deces în primii ani de la debut. |
| Forma infantilă-tardivă (diagnosticată între 6 luni și 3 ani de viață). | RMN cerebral – arii hiperintense de demielinizare a cerebelului și substanței cerebrale. LCR- uneori nivelul proteinei ridicat | Inițial dezvoltare normală, urmată de parestezie, descreșterea forței musculare, spasticitate, ataxie, parestezie, declin psihomotor, atrofie optică cu cecitate, simptomul sâmburelui de cireș, macrocefalie și convulsii. | Deces în primii ani de la debut. |
| Forma juvenilă (diagnosticată între 2-10 ani de viață) | RMN cerebral normal în stadii precoce. LCR – normal. | Dezvoltare normală urmată de disfuncție psihomotorie rapidă, degenerare lent progresivă a nervilor, iritabilitate, spasticitate, ataxie. Convulsiile pot fi prezente. | Durata vieții lungă cu simptome moderate. |
| Forma adultă (diagnosticată după 10 ani) | RMN cerebral fără modificări în studii precoce. LCR-normal | Neuropatie periferică, afecțiune cerebelară, disfuncție corticală, iritabilitate, spasticitate, ataxie, convulsii. | Durata vieții semnificativ lungă |

RMN – Rezonanță magnetică nucleară, LCR – Lichid cefalorahidian.

ea este necesară o acuratețe în diagnosticul diferențial al formelor (cele cu debut precoce și cele cu debut tardiv). Consorțiuul din New York a elaborat și implementat un protocol în ajutorul clinicienilor cu scop de a identifica nou - născuții cu forme infantile ale maladiei Krabbe pentru a urgenta HSCT și a evalua copiii cu risc de manifestare tardivă a simptomelor (tab. 2). Din anul 2006 până în 2016 au fost testați peste 2 milioane de nou - născuți în New York [4] și doar 5 pacienți au fost confirmați ca având forma infantilă a maladiei Krabbe. La 4 pacienți a fost inițiat tratamentul prin HSCT. Primul pacient a beneficiat de această terapie la 32 zile de viață și posttransplantațional a dezvoltat anemie hemolitică autoimună și cardiomiopatie hipertrofică dependentă de steroizi. La vârsta de 8 ani, dezvoltarea verbală corespundea vârstei, însă prezenta întârziere semnificativă în dezvoltarea fizică, având incapacitate de a merge de sine stătător. Greutatea, talia și circumferința capului corespundeau valorilor sub percentila 3. Al doilea copil a beneficiat de transplant la a 31-a zi de viață, însă a decedat 53 de zile mai târziu, ca urmare a complicațiilor determinate de transplant și afectarea multiorganică. Al treilea copil depistat prin screening neonatal a fost determinat cu mutație patologică în stare homozigotă, părinții au refuzat transplantarea, astfel decedând la 18 luni de viață, ca urmare a complicațiilor maladiei. Al patrulea copil a beneficiat de transplant la a 41-a zi de viață. Cursul posttransplantațional a fost complicat de ”boala grea”, iar la 5 ani prezenta retard sever în dezvoltare. Al cincilea copil a fost transplantat la 24 zile de viață. A decedat la a 69-a zi ca urmare a detresei res-

piratorii după o hipertensiune pulmonară progresivă [4]. Aceste rezultate arată o asociere semnificativă a HSCT cu morbiditatea și mortalitatea infantilă la copiii cu forma infantilă a maladiei Krabbe, ridicând o serie de întrebări despre eficacitatea acesteia la copiii diagnosticați prin screening neonatal. Se presupune ca totuși de la screeningul neonatal până la momentul transplantării e nevoie de o anumită perioadă de timp în care probabil, maladia progresează și astfel reduce din eficacitatea transplantării. O altă explicație a eficacității reduse în cazul HSCT ar fi determinată de debutul formei infantile chiar din perioada prenatală, relevându-se modificări ale substanței cerebrale chiar din săptămâna a 22-24 a fătului [5].

HTSC, ca opțiune de tratament în maladia Krabbe, rămâne încă la nivel de cercetare, necesitând continuarea studiilor clinice. De o importanță vadită pentru familiile cu risc, care în antecedente prezintă un copil bolnav cu maladia Krabbe este consilierea genetică și diagnosticul prenatal, cu scop de inițiere a HTSC în stadiile asimptomatice. Diagnosticul prenatal este posibil prin determinarea activității enzimei GALC sau testare molecular-genetică, în cazul în care se cunosc mutațiile patogene în familiile cu risc. Inițial se determină activitatea enzimei GALC la ambii părinți anterior diagnosticului prenatal. În perioada sarcinii, la 12 săptămâni de gestație se poate preciza activitatea ei din culturile vilozităților corionice sau între 15-18 săptămâni de gestație din cultura lichidului amniotic obținut în urma amniocentezei. Determinarea activității enzimatice GALC prenatal este sigură și deseori testarea molecular-genetică nu este necesară.

Tabelul 2.

Barem de punctaj pentru considerarea HSCT la copiii cu maladia Krabbe (4).

| Parametrii | Punctaj |
|---|---------|
| Examinare neurologică cu modificări patologice | 2 |
| RMN abnormal | 2 |
| Nivelul ridicat al proteinei în LCR | 2 |
| Conductibilitatea nervilor anormală | 2 |
| EEG cu activitate electrică a creierului anormală | 1 |
| Deleția homozigotă a 30-kb | 4 |

HTSC este considerat atunci când sunt acumulate peste 4 puncte.

Concluzii. Maladia Krabbe reprezintă o eroare în-născută de metabolism cu stocaj lizozomal, ce afectează sistemul nervos central, având un declin devastator. Se necesită a fi considerată ca diagnostic diferențial în cazul maladiilor neurodegenerative cu debut precoce în perioada infantilă. Determinarea activității enzimei lizozomale GALC este indispensabilă pentru diagnosticul acestei patologii. Pentru scăderea mortalității și morbidității infantile este necesar diagnosticul cât mai precoce al maladii Krabbe și conlucrarea unei echipe multidisciplinare alcătuită din neurolog, genetician, oftalmolog, fizioterapeut, audiolog cu continuarea terapiei ocupaționale și simptomatice.

Bibliografie

1. Know et al. Consensus guidelines for newborn screening, diagnosis and treatment of infantile Krabbe disease. *Orphanet Journal of Rare Disease*, 2018; 13:30.
2. Pavuluri P., Vadakedat S., Undu R., Uppulety S., Kandi V. Krabbe disease: Report of a Rare Lipid Storage and Neurodegenerative Disorder. *January 01, 2017. Cureus* 9(1):e 949. DOI 10.7759/cureus.949.

3. P.K. Duffner et al. Early infantile Krabbe disease: results of the World-Wide Krabbe Registry. *Pediatric Neurology* 45 (2011) 141-148.

4. Melissa P. Wassertein et al. Clinical outcomes of children with abnormal newborn screening results for Krabbe disease in New York State. *Genetics in Medicine*. 2016;1-9.

5. Ellis WG., Schneider El., McCulloch JR., Suzuki K., Epstein CJ. Fetal Globoid cell leukodystrophy (Krabbe disease). Pathological and biochemical examination. *Arch Neurol* 1973; 29:253-257.

6. Christina R.Mikulka, Mark S.Sands. Treatment for Krabbe's disease: Finding the combination. *Journal of Neuroscience Research*. 2016; 94: 1126-1137.

7. Keri R. Maher, Andrew M. Yeager. Cellular transplant Therapies for globoid cell Leukodystrophy: Preclinical and Clinical Observations. *Journal of Neuroscience Research* 2016.;94: 1180-1188.

8. David A. Wenger. Krabbe disease. Last Update 31 March, 2011. *Gene Reviews*.

9. Johannes Zschocke, Georg F. Hoffman. *Vademecum Metabolicum. Manual of Metabolic Paediatrics*. Second Edition. 2004. ISBN 3-7945-2385-7.

10. Tullus MS., Muranjan MN., Kondurkan PP., Bharrucha BA..Krabbedisease-clinical profile. *Indian Pediatr*. 2000 Sep;37(9):939-46.

11. Hatem Zayed. Krabbe Disease in the Arab World. *J Pediatr Genet*. 2015 Mar; 4(1): 1-8.

12. Nenad Blau et al. *Physician's guide to the diagnosis, treatment, and Follow-up of Inherited metabolic diseases*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014. ISBN-978-3-642-40336-1.

13. Kyriake Sarafoglou, Georg F. Hoffman, Kral S: Roth. *Pediatric endocrinology and Inborn errors of metabolism*. Copyright 2009. ISBN 978-0-07-143915-2.

Svetlana Șciuca¹, Mihai Maniuc², Ina Garbi³, Victor Rașcov³,
Evghenia Crivceanscaia⁴, Valentina Scaletchi⁵, Rodica Selevestru¹

DISCHINEZIA CILIARĂ LA COPIL CU BOLI CRONICE RESPIRATORII

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Catedra ORL

³ IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Endoscopie

⁴ MSP Institutul Mamei și Copilului, Secția Radiologie și Imagistică

⁵ Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”

Actualitate. Dischinezia ciliară (sindromul cililor imotili) este o maladie congenitală a aparatului ciliar al epitelocitelor ciliate ale mucoasei căilor respiratorii, cu genetice umane, determinată de disfuncția unor organite particulare [4].

Sindromul cililor imotili poate fi diagnosticat clinic din perioada neonatală în majoritatea cazurilor prin simptome de detresă respiratorie neonatală, “congestie pulmonară excesivă”, mucus în exces, care impun oxigenoterapie, antibioterapie și un tratament prelungit al pneumoniei neonatale [1]. Circumstanțele clinice neonatale în studiile retrospective au fost identificate la fiecare al doilea pacient cu dischinezie ciliară primară. Patogenic pentru acest sindrom este caracteristică deteriorarea sistemului dienic al cililor, care conduce la dischinezia ciliară cu formarea sindromului de cili imotili, perturbarea *clearance*-ului mucociliar din sistemul respirator, colonizări cu germeni pneumotropi, procese infecțioase recurente în tractul respirator, maladii cronice bronhopulmonare cauzate de tulburări ale motilității cililor epitelocitelor, absența mișcărilor orientate ale structurilor ciliate cu o deteriorare semnificativă a mecanismelor de epurare ale arborelui bronșic, căilor respiratorii superioare.

Manifestările clinice sunt determinate de modificări ireversibile morfologice și funcționale ale organelor sistemului respirator: ineficiența clearance-ului mucociliar determină stază cronică producând inflamații și determinând apariția eroziilor și distensiei pereților bronhiali [3]. Deformările patologice apărute la nivelul cutiei toracice pe radiografie sunt depistate la toți pacienții. Schimbările morfologice pot fi încadrate într-un spectrul variat, cele mai tipice includ: subțierea peretelui bronșial și hiperinflamație, atelectazie segmentară sau multiple consolidări și bronșiectazii la adolescenți și adulți.

Caz clinic: Copilul R.V. născut la 08.03.2011, cu tabloul clinic la internare: subfebrilitate, FR-37/min, FCC -105b/min, SaO₂ 98%, masa 25kg (p 75), talia 119 cm (p 25-50), IP =1.2, IN =1.1, IMC =17.7. Istoricul bolii: se consideră bolnav de 3 săptămâni, când pentru prima dată au apărut tuse semi-productivă, *wheezing*, respirație nazală dificilă cu eliminări mu-

copurulente, sforăit nocturn, voce nazonată, transpirații. Este născut de la a 3-a sarcină (I sarcină - băiat 15 ani, sănătos, sarcina II - fetiță 11 ani, sănătoasă, sarcina IV - 2 copii gemeni, sănătoși), eminență de avort spontan. Nașterea la termen, fiziologică, masa 3500 gr, h 53 cm, scorul Apagar 8/8. A fost vaccinat conform calendarului. Alimentat natural 1 an, diversificarea de la 6 luni. Anamneza alergologică – neagă. Respirația nazală îngreuiată, rinoree purulentă. Cutia toracică deformată bilateral cu aplatizare submamelar, mai accentuat pe dreapta. Sunet percutor submat pe dreapta inferior cu murmur vesicular diminuat. Raluri ronflante bilateral cu accent pe dreapta, crepitații bilateral inferior. Zgomotele cardiac sunt ritmice, sonore. Abdomenul moale, sensibil în epigastru. Ficatul + 3 cm sub rebordul costal drept.

Hemoleucograma: Hb 142 g/l, er 4,4x10¹²/l, L 7,1x10⁹/l, Ic 0,97, nes. 2%, seg. 56%, eoz. 10%, limf. 28%, mon. 4%, VSH 8 mm/h. **Biochimismul seric:** glucoza 4,10 mmol/l, ALT 16 U/L, AST 26,4 U/L, calciu 2,39 mmol/l, creatinina 56 μmol/l, potasiu 4,65mmol/l, proteina totala 71g/l, Sodiu 148mmol/l, ureea 3,6mmol/l, fibrinogen 2,43g/l, INR 0,96, protrombina 107%. **Imunologia (ELISA):** *Chlamydia pneumoniae* IgM și IgG negative, IgA 1,2mg/ml, Ig G 15,2mg/ml, IgM 1,9mg/ml, Ig E 860,5IU/ml, PCR negativ μg/ml. Testul sudorii 28,85μmol/l. Testul cu Zaharină 50 min. **Bacteriologia sputei:** Streptococcus viridians 10⁶, Candida albicans 10⁴. **Bacteriologia lavajului bronșic:** flora nespecifică absentă, BAAR negativ. GenXpert MBT negativ. **ECG:** FCC 79/min, PR 118 mm/s, QRS 80 mm/s, QT/QTc-362/396 mm/s, P /QRS/T-50/83/64. RV5/SV1-2,775/1,150 mV. RV5+SV1-3,925 mV. Axa electrică a cordului verticală. Ritm sinus. Hiperfucția ventriculului stâng. **Spirometria:** dereglări restrictive și obstructive moderate-severe (FVC 55,55%, FEV₁ 59,38%, IT 112, PEF 58,36%, MEF₇₅ 67,14%, MEF₅₀ 47,28%, MEF₂₅ 65,34%). **Bodypletiografie:** dereglări severe ale funcției ventilației pulmonare de tip restrictiv FVC 58% și de tip obstructiv cu hiperinflație pulmonară pronunțată (RV 291,71%). Capacitatea de difuziune 66,3% diminuată moderat. Rezistența bronhială totală mărită moderat - 125,8% (fig. 1).

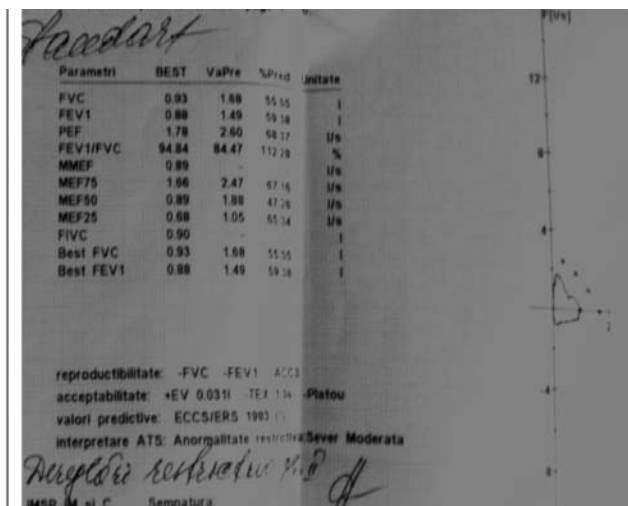
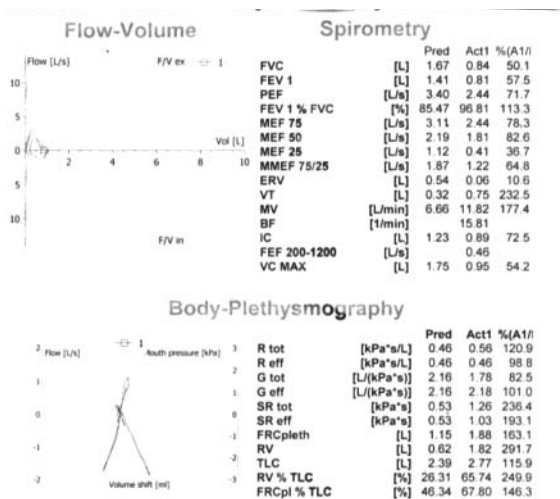


Fig.1 Spirometria și bodyplethysmografie cu dereglări restrictive și obstructive moderate

Radiografia cutiei toracice. Pulmonul drept ușor hiperaerat, în S₅ pe dreapta transparența pulmonară scăzută, conturul mediastinal șters. Hilul drept de structură redusă. Diafragma net. Sinusul pleural drept voalat, anterior cu depuneri pleurale. ICT 0,46. Concluzie: Pleuropneumonie segmentară S₅ pe dreapta cu

component atelectatic (fig. 2). **Radiografia sinusurilor paranazale:** Sinusita maxilară bilaterală subtotală. Etmoidită bilaterală. Rinită catarală. Sinusurile frontale nedezvoltate (fig.3).

Radiografia cutiei toracice la etape evolutive indică o infiltratie pneumonică medio-bazal pe stânga (fig. 4).



Fig 2 Radiografia antero-posterioară și profil lateral drept unde se vizualizează infiltrația în segmental 4,5 pe dreapta

Fig 3 sinusita maxilară bilaterală subtotală

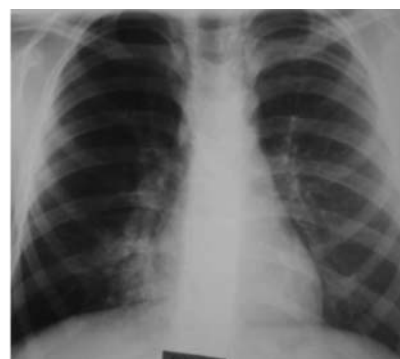


Fig 4 Radiografia cutiei toracice la diferite perioade de timp cu modificări infiltratife persistente pe dreapta mediobazal

Tomografia computerizată 17.09.18: Atelectazia totală a lobului mediu pe dreapta, structura eterogenă, multiple bronșectazii tracionale și unice varicoase, semne de micșorare în volum a lobului. Arie fibro-atelectatică subsegmentară S₃ în asociere cu bronșectazii tracionale. Opacități centrolobulare de configurare de

tip V și Y (*tree-in-bud*, ram în mugure) distribuite difuz în proiecția S₇, S₁₀ pe dreapta. Semne de bronșiolită pe dreapta. Deesen pulmonar accentuat din contul arborelui bronșic cu dilatarea și deformarea moderată a lumenului. Semne de bronșită cronică. Aderențe pleuro-pulmonare bazal bilateral (fig.5).



Fig 5 Tomografia computerizată a cutiei toracice

Bronhoscopie: în lumenul laringelui și traheii secreții purulente dense, vâscoase gri-verzi, inelele traheii ecocentric, mucoasa congestionată. Din dreapta în lumenul bronșic secreții purulente, vâscoase gri-verzi care pe alocuri obturează lumenul bronșic total; în stânga secrețiile sunt reduse, mucoasa congestionată bilateral. Bronhiile segmentare pe dreapta deformate și dilatate. Endobronșită purulentă grad III pe dreapta. grad II. pe stânga Nu se exclude proces bronșectatic cronic?

Puncția și dreanarea sinusului maxilar bilateral.

Tratament medicamentos: antibacterian, antiinflamator, analgic, hemostatic.

Diagnosticul clinic: Dischinezie ciliară. Atelectazia totală a lobului mediu pe dreapta. Endobronșită purulentă gr. III pe dreapta. pe stânga gr. II. Bronșectazii lobul mediu pe dreapta. Astm bronșic persistent moderat, exacerbare, necontrolat IR.gr.I-II. Sinusită maxilară bilaterală. Etmoidită bilaterală.

Copilul se externează cu un algoritm de management ambulator, care prevede un regim hipoalergic, kinetoterapie respiratorie și tratament inhalator. Necesită consultul surdologului cu investigații speciale.

Se pune în discuție tratamentul chirurgical în scopul micșorării riscului de persistență a infecției în segmentele complicate ci bronșectazii.

Concluzie. Modificările patologice respiratorii la copil cu dischinezie ciliară se încadrează într-un sindrom de persistență a infecției cronice bronhopulmonare și rinosinusale cu complicații infecțioase severe.

Cuvintele cheie: dischinezie ciliară, sindromul ciliilor imotili, copii

Bibliografie:

1. Escudier E, Roger G, Coste A. Nasal ciliary investigations for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia in children. Arch Pediatr. 2004 Apr;11(4):390-3
2. Girish D Sharma, Primary Ciliary Dyskinesia, Medscape Reference. Oct 2017
3. Lucas JS, Burgess A. et al., Diagnosis and management of primary ciliary dyskinesia. Arch Dis Child. 2014 Sep;99(9):850-6
4. Nadirah Damsch, Nada Quercia, et al. Primary ciliary dyskinesia: mechanisms and management. Appl Clin Genet. 2017; 10: 67–74

Rodica Selevestru¹, Alexandru Babin², Irina Ciumacova¹, Elena Krušelnițkaia³, Svetlana Șciuca¹
SINDROMUL ZIVERT-KARTAGENER
(SITUS VISCERUM INVERSUS)

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Clinica Pneumologie, Departamentul Pediatrie,

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemitanu”, Catedra Medicina de Familie

³ Laboratorul medicină nucleară MSP Institutul Mamei și Copilului

Actualitate. Sindromul Kartagener este o malformație congenitală cu afectare pluriorganică severă. Transmisă autosomal recesiv, induce apariția defectelor la nivelul ultrastructurii și/sau funcției ciliare provocând o dereglare severă a *clearance*-ului mucociliar [11].

Sindromul Kartagener este cunoscut sub numele de sindromul Afzelius, triada Kartagener, sindromul Zivert sau triada Zivert-Kartagener. Zivert în anul 1904 [13] a descris combinația *situs inversus*, sinuzită cronică și bronșiectazie. Kartagener [6] a recunoscut pentru prima dată această triadă clinică ca un sindrom congenital distinct în anul 1933. Așa cum Kartagener a descris acest sindrom în detaliu, poartă numele său. Ulterior s-a constatat că cilii epiteliocitelor căilor respiratorii și a gameților masculini la pacienții cu sindrom Kartagener sunt imotili datorită defectelor ultrastructurale depistate prin microscopia electronică, ceea ce reprezintă substratul bolii bronhopulmonare și infertilitatea masculină [12]. Triadă clinică (*situs inversus*, bronșita cronică cu bronșectazii și sinuzită cronică) uneori se asociază cu polichistoză pulmonară, hipoplazii lobare pulmonare, agenezia sinusurilor frontale, malformații congenitale de cord, defecte scheletare, anomalii renale, patologii ale văzului, hipoacuzie congenitală, retenție psihomotorii [1].

Incidența sindromului Kartagener este de la 1:16.000 până la 1:32.000, majoritatea cazurilor fiind depistate prin examenul radiologic de rutină cu identificarea dextrocardiei, bronșiectaziilor [5]. Sindromul Kartagener are o pondere de 0,1-0,6 % în structura maladiilor bronhopulmonare cronice nespecifice.

Mecanismul realizării inversiei organelor, conform actualilor cercetări în ontogeneză, se atribuie cililor capabili să genereze fluxul necesar în cascada de semnalizare pentru amplasament stânga-dreapta la embrioni. Oscilațiile asincrone ale cililor în etapele embrionale influențează fenomenele de rotație ale organelor interne care, fiind necalitative, mențin poziționarea lor inițială și acest lucru conduce la defecte de amplasament – *situs inversus* [12]. Prezența *Situs viscerum inversus* la 50% din persoanele cu sindrom Kartagener oferă dovezi despre rolul cililor în dereglări viscerale de amplasament stânga-dreapta la embrion [10].

Defectul congenital în sistemul ciliar al epiteliului cilindric bronșic cauzat de absența punților dienice au rol patogen în formarea maladiilor cronice bronhopulmonare la pacienții cu sindromul Kartagener [2]. Conform noilor viziuni conceptuale degenerarea sistemului dienic, contribuie la formarea dischineziei ciliare și a sindromului cililor imotili, reducerea motilității, activității oscilatorii, absența mișcărilor sincrone prin care se dereglează *clearance*-ul mucociliar, se deteriorează fenomenele de epurare ale arborelui bronșic, iar evolutiv se formează bronhopatii recurente și procese cronice bronhopulmonare.

Infecțiile respiratorii superioare și inferioare, infecțiile urechii medii reprezintă primul simptom cu debut de la vârsta de sugar în cazul pacienților cu sindrom Kartagener [5]. Frecvența crescută a infecțiilor are drept consecință modificări ale căilor respiratorii ireversibile, bronșectaziile afectând 80% pacienți, iar frecvența acestor modificări este în creștere cu vârsta [2]. Tusea recurentă diurnă este un semn de bază al afectării respiratorii, are caracter productiv, cu expectorații excesive [7].

Bronșiectaziile sunt localizate frecvent în lobul mediu pe dreapta, confirmând o zonă de rezistență minimă [7]. Incidența bronșiectaziilor este de 23% la copii sub vârsta de 10 ani, 56% la copii de 10-18 ani, 88% la adulți, fapt care ar sugera proveniența dobândită și evoluția progresivă a bronșiectaziilor.

Pentru sindromul Kartagener substratul patologic al structurilor ciliare induce și disfuncții dinamice ale spermatozoizilor, care au ultrastructura similară cu cilii respiratori. Din cauza imotilității spermatozoizilor 80% bărbați sunt infertili [9], disfuncția ciliară din trompele uterine rar conduce la dereglări de fertilitate feminină [4].

Vârsta medie la diagnostic este de 4,4 ani la băieți și 4 ani la fete. Afecțiunile respiratorii neonatale au fost constatate în 67,3% cazuri, *situs inversus* în 69,1% cazuri, debutul precoce al afecțiunilor ORL confirmat în 76,4% cazuri. Conform acestor date, diagnosticul de sindrom Kartagener este întârziat, deși simptomatologia respiratorie persistă din perioada copilului mic. Acești copii prezentau manifestări respiratorii, rinită cu debut precoce, *situs inversus*, tuse productivă [3, 8].

Scopul lucrării a prevăzut o evaluare clinico-explorativă a manifestărilor respiratorii la copiii cu dischinezie ciliară asociată cu inversia organelor interne.

Material și metode. Prezentăm un studiu observațional pe o serie de cazuri, care a inclus 5 copii cu sindromul Kartagener diagnosticați în Clinica Pneumologie pe o perioadă de 20 ani. Evaluarea circumstanțelor de diagnostic și vârstei confirmării lui a constatat o diagnosticare a acestui sindrom nu suficient de precoce – doar 1 copil a fost depistat cu inversia organelor interne în perioada neonatală precoce, alți 3 copii – în perioada sugarului și copilului mic, iar într-un caz diagnosticul s-a stabilit doar la vârsta de 7 ani.

Investigațiile de protocol clinic pentru pacientul cu dischinezie ciliară au inclus explorări imagistice – Ro pulmonară, CT pulmonară, scintigrafia pulmonară, Ro sinusurilor paranazale, ECOgrafia organelor interne, ECOgrafia cordului, ECG. Examenul hemoleucografic, cercetările bacteriologice ale secrețiilor nazale, bronhopulmonare – informative pentru etiologia infecțiilor respiratorii, examenenele serologice – pentru infecțiile atipice (*Mycoplasma* și *Chlamydia pneumoniae*).

Diagnosticul sindromului Kartagener se confirma în primul rând prin constatarea inversiei organelor interne în cadrul examinărilor imagistice. Ecografia organelor interne efectuată acestor copii era concludentă prin poziția ficatului, splinei, pancreasului în sectoarele contralaterale poziției obișnuite a acestor organe în cavitatea abdominală. Un alt procedeu ex-

plorativ imagistic, care a permis evidențierea unei poziționări inversate a organelor cutiei toracice la copiii din studiu, a fost radiografia toracelui. Dextrocardia a fost concludentă pentru copiii cu dischinezie ciliară în baza unor serii de radiografii ale cutiei toracelui, iar EcoCG și ECG confirmau această poziție inversată a cordului.

Rezultate și discuții. Respirologic în 80% copiii prezentau infecții repetate din primele luni de viață cu realizare clinică în bronșite obstructive, pneumonii, doar la un copil infecțiile respiratorii recurente s-au produs din anul doi de viață în circumstanțele frecventării instituțiilor preșcolare. Un astfel de debut a pus istoricul morbid de copil frecvent bolnav cu sindrom de tuse cronică, dispnee, infecții recurente ale tractului respirator cu frecvența de 4-8 episoade pe an, inclusiv pneumonii, bronșite obstructive, asociate cu sindrom febril, expectorații supurative, modificări catarale respiratorii difuze, raluri umede, sibilante. Tabloul clinic bronhopulmonar se realiza prin entități diferite – pneumonie sau bronșită, care aveau confirmare prin explorări radioimagistice, iar evolutiv prezentau caracteristici de maladie trenantă cu rezoluții uneori ineficiente. Către vârsta școlară la toți copiii cu sindrom Kartagener se constatau procese cronice bronhopulmonare cu deformații bronșice difuze de tip cilindric, moliniform, iar localizat, preponderent în segmentele bazale și bronșiectazii sacciforme (fig. 1).



Figura 1. Bronșiectazii la copiii cu sindrom Kartagener, situs viscerum inversus

Un sindrom caracteristic pentru sindromul Kartagener a fost afectarea organelor ORL, care în copilăria mică se realizau prin rinite infecțioase, faringite, otite, iar ulterior în perioada preșcolară și școlară se asociu manifestări infecțioase recidivante ale sinusurilor paranazale. De la vârsta de 2-3 ani la acești copii se constatău eliminări purulente din nas cu caracteristici de cronicizare – rinită cronică purulentă, iar ulterior – sinuzite recurente și cronice.

Istoricul evolutiv al manifestărilor respiratorii la copiii cu sindromul Kartagener evidențiază o tendință precoce de cronicizare cu formarea bron-

șiectaziilor în intervalul de vârstă de 4-8 ani, iar în 2 cazuri fibroatelectazii segmentare cu deformații bronșice.

Aspectele clinico-paraclinice ale dischineziei ciliare sunt elucidate un cazului clinic al băiatului Dumitru B., vârsta 16 ani, spitalizat în Clinica pneumologie pentru o exacerbare recurentă infecțioasă bronhopulmonară cu tuse productivă diurnă, expectorații mucopurulente, respirație nazală dificilă, dispnee, cefalee.

Istoricul vieții: este al doilea copil în familie, din a doua sarcină, nașterea la termen prin operație cezariană, nou-născutul cu circulara de cordon ombilical

în jurul gâtului, hipoxie intrauterină, scorul Apgar 4/6 puncte, resuscitat cu procedee de desobturare, oxigenoterapie; parametrii antropometrici la naștere – greutatea 3700gr., lungimea 52cm, perimetrul toracic 35 cm. Clinic în primele zile după naștere semne de edem cerebral, pulmonar raluri, tegumente pale, respirație accelerată. În maternitate este confirmat diagnosticul: Bronhopneumonie bilaterală, *Situs inversus totalis*, Dextracardie, Sindrom Kartagener, Afecțiune perinatală hipoxică traumatică a SNC și măduvei spinării.

Istoricul bolii pune în evidență infecție intrauterină din perioada neonatală, ulterior la fiecare 1-2 luni copilul face bronșite, pneumonii, mai târziu rino-sinuzite recurente, la vârsta de 7 ani prin CT pulmonar se confirmă prezența bronșiectaziilor.

Copilul se internează cu tuse umedă, expectorații purulente. Examenul obiectiv relevă starea generală de gravitate medie. Unghiile cu aspect “sticlă de ceasornic”. Dimensiunea antero-posterioară este mai mică decât cea laterală. Freamătul vocal în regiunile superioare mai exprimat, iar inferior atenuat. Respirația de tip mixt, respirația nazală îngreunată cu participarea în actul respirator a aripilor nazale și a mușchilor accesorii. Auscultativ pulmonar crepitații bilateral, raluri umede buloase mari bilaterale. Inspecția regiunii precordiale constată deplasarea limitelor cordului spre dreapta, șocul apexian se palpează în spațiul intercostal V din

dreapta cu 0,5cm de linia medioclaviculară; zgomotele cardiace ritmice, clare se percep pe dreapta.

Hemoleucograma: Hb 148 g/l, eritrocite $4,4 \times 10^{12}/l$, leucocitele $7,0 \times 10^9/l$, VSH 8 mm/h; imunograma umorală: IgA 1,5 mg/ml, IgG 10,2 mg/ml, IgM 1,4 mg/ml, IgE 0,7 ME/ml; examenul bacteriologic al sputei a depistat *Klebsiella oxytoca*, *Enterobacter agglomerans*.

Examenul spirometric constată dereglări obstructive grad II-III, tulburări restrictive grad III, la ECG cu amplasarea obișnuită pe stânga a electrozilor se confirmă dextracardia, axa electrică a cordului orizontală, hiperfuncția ventriculului stâng, undă P și T negativă în derivația 1 standard, complexul QRS după modelul QS, un model inversat între AVR și AVL, undă R înaltă în derivația VI. EcoCG indică dextrocardie, funcția de pompă a miocardului păstrată; USG organelor interne confirmă localizarea contralaterală a ficatului, pancreasului, splinei.

Ro cutiei toracice în sindromul Kartagener constată o dextrocardie, opacități reticulo-nodulare parahilare difuze cu intensitate costală, localizare bilaterală, bronhogramă aerică, semnul “șinelor de tramvai” pozitiv, bronșiectazii, sectoare de condensare pulmonară în ariile pulmonare medii și inferioare pe stânga (fig.2).

CT al toracelui și mediastinului relevă *situs inversus* al pulmonilor, cordului și organelor abdomenului. Pulmonar la nivelul segmentelor bazale și medii se vi-



Figura 2. Ro pulmonară în sindromul Kartagener: dextrocardie, sindrom de condensare pulmonară, bronșiectazii.

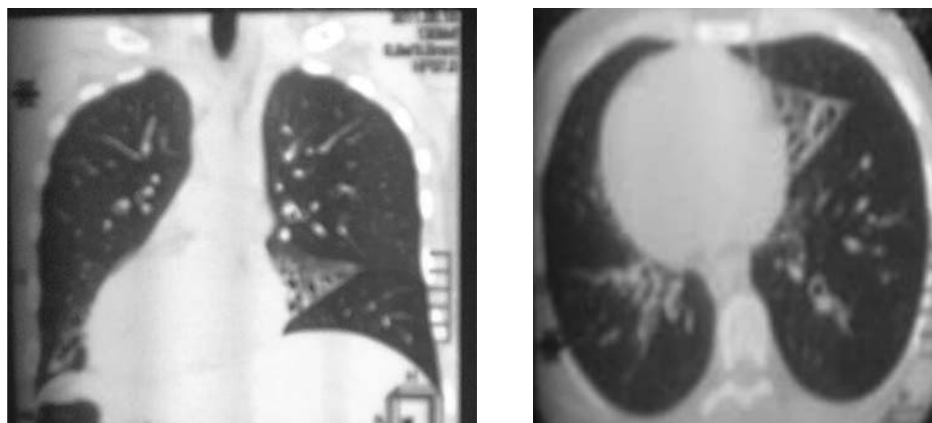


Figura 3. Tomografia computerizată a toracelui în sindromul Kartagener

zualizează bronșiectazii varicoase și sacciforme, infiltrații peribronșice, centrilobulare, aspect de „ram în mugur” (fig. 3). Tomografia computerizată confirmă diagnosticul de bronșiectazii varicoase, sacciforme, proces bronho-pulmonar cronic cu semne de acutizare în sindromul Kartagener.

Substratul morfopatologic al structurilor ciliare în sindromul Kartagener declanșează leziuni cronice ale sinusurilor paranazale. Sinuzita cronică și hipoplazia sinusurilor paranazale, în special sinusurile frontale, este prezentă în toate cazurile acestei maladii congenitale, iar bronșiectaziile se determină de obicei la cel puțin jumătate din pacienți [2,11].

La pacienții evaluați cu sindrom Kartagener dischinezia ciliară implică patologic sinusurile paranazale; examenul radiologic prezintă procese inflamatorii infecțioase, subdezvoltarea sinusurilor frontale, opacifierea totală a sinusului maxilar stâng, a celulelor etmoidale, edemațierea mucoasei nazale (fig. 4).

Scintigrafia pulmonară constată modificări ale perfuziei pulmonare, demisiuni reduse ale plămânilor, conturul lobilor inferiori rotunjit, reducerea perfuziei în ambii pulmoni, preponderent pe dreapta, distribuția neuniformă a preparatului de contrast. Scintigrafia pulmonară oferă date semnificative în aprecierea gradului de dereglări ale fluxului sanguin în regiunile afectate (fig. 5).

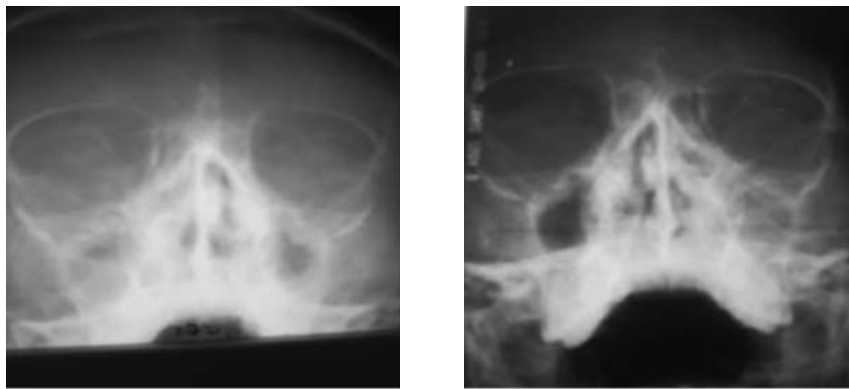


Figura 4. Radiografia sinusurilor paranazale la pacient cu sindromul Kartagener

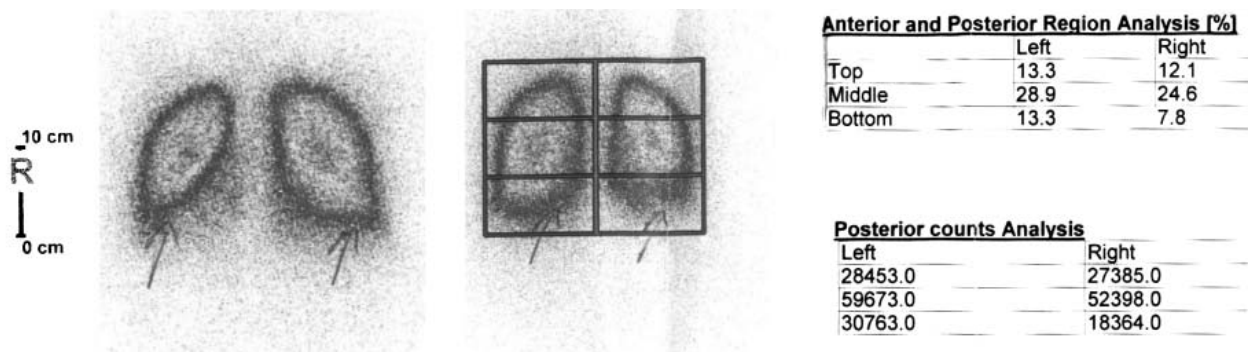


Figura 5. Scintigrafie pulmonară la pacientul cu sindromul Kartagener

Analiza surselor bibliografice indică pentru mai mult de 2/3 din pacienți cu dischinezie ciliară clinic detresă respiratorie în perioada neonatală, sindrom obstructiv al căilor respiratorii superioare și inferioare, tuse cronică productivă, pneumonii recurente, rinită cronică, otită medie, sinuzită cronică, sterilitate masculină. Relatările savanților confirmă pentru 20-60% pacienți cu dischinezie ciliară *situs inversus*, polipi nazali, pierderea auzului, perforație cronică a membrane timpanice.

Copiii din studiu prezintă multiple anomalii de dezvoltare, ca *situs inversus totalis*, dextracardie, infecții respiratorii recurente, procese cronice bronhopulmo-

nare, ORL. Cauzele dezvoltării sindromului Kartagener sunt mutații genetice responsabile de tulburări ale ultrastructurii cililor în lipsa antecedentelor eredo-colaterale. Rudele copiilor din studiu nu prezintau malformații, deși unii cercetători confirmă că 50% părinții pot fi heterozigoți asimptomatici. Studiile din domeniu indică o sensibilitate și specificitate pentru testarea genetică în sarcinile cu risc la familii cu mutații cunoscute [3]. Cercetările antenatale genetice pot suspecta sau confirma sindromul Kartagener, însă părinții copiilor din studiu nu au fost testați genetic.

Toți copii cu sindromul Kartagener prezentau dextracardie la ECG, ecografic inversia organelor interne,

EcoCG – dextracardie fără malformații cardiace.

Evoluția morbidității la persoanele cu sindrom Zivert-Kartagener este reprezentată de afecțiuni pulmonare cronice. Volumul plămânului funcțional remanent determină prognosticul copiilor cu sindrom Kartagener, iar gradul de afectare pulmonară corelează cu severitatea afecțiunii de bază. Deformitățile bronșiectatice au un caracter persistent cu tendințe spre extinderea ariilor în perioada adultului. Supraviețuirea copiilor cu sindrom Kartagener este favorabilă în cazul lipsei maladiilor ischemice ale cordului și/sau fibrilației atriale. Excluderea factorilor cu impact negativ asupra sistemului respirator, reduc intensitatea progresării procesului cronic bronhopulmonar și rinosinuzal. Acești pacienți trebuie să beneficieze de kinetoterapie respiratorie permanentă, care este determinantă în menținerea calității vieții pacientului cu această formă clinică a dischineziei ciliare.

Concluzie. Copiii din studiu cu sindromul Zivert-Kartagener prezentau multiple procese inflamatorii cronice ale sistemului respirator superior și leziuni bronșiectatice severe asociate cu *situs viscerum inversus*.

Cuvintele cheie: *Situs Viscerum Inversus*, sindromul Zivert-Kartagener, copii

Bibliografie

1. Berdon WE, Willi U. Situs inversus, bronchiectasis, and sinusitis and its relation to immotile cilia: history of the diseases and their discoverers-Manes Kartagener and Bjorn Afzelius. *Pediatr Radiol.* 2004;34:38–42

2. Ceccaldi PF, Carré-Pigeon F, Youinou Y, Delépine B, Bryckaert PE, Harika G, Quéréux C, Gaillard D. Kartagener's syndrome and infertility: observation, diagnosis and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004 May;33(3):192-4

3. Coren ME, Meeks M., Morrison I., Buchdahl

R.M., Bush A. Primary ciliary dyskinesia: age at diagnosis and symptom history, *Acta Paediatrica*, 2002, vol. 91, n.6, 667-669

4. Greenstone M., Rutman A., Dewar A., Mackay I., Cole P. Primary ciliary dyskinesia: cytological and clinical features. *Q J Med.* 1988;67:405-30. 10

5. Hulka GF. Head and neck manifestations of cystic fibrosis and ciliary dyskinesia. (VII-VIII). *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:1333–41

6. Kartagener M. Zur Pathogenese der Bronchiektasien: Bronchiektasien bei situs viscerum inversus. *Beitrag Zum Klinik der Tuberkulose* 1933;83:489-501

7. Leigh Margaret et al. Clinical and Genetic Aspects of Primary Ciliary Dyskinesia/Kartagener Syndrome. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics.* 2009, vol.11. 473-87

8. McCormick J., Robb I., Kovesi T., Carpenter B. Optimal biopsy techniques in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia." *J. Otolaryngol.* 2002, vol.31, 13-17

9. Munro N., Currie D., Lindsay K., Ryder T., Rutman A., Dewar A., et al. Fertility in men with primary ciliary dyskinesia presenting with respiratory infections. *Thorax* 1994;49:684-7

10. Peters R., De Jonge G. Kartagener's Syndrome: Situs Inversus, Chronic Sinusitis and Bronchiectasis. *Journal of the Belgian Society of Radiology*, 2016, 100. 10.5334/jbr-btr.955

11. Șciuca S. Esențialul în pneumologia copilului. Chișinău, 2007, 272 p

12. Yan-Wei Sha, Lu Ding, and Ping Li. Management of primary ciliary dyskinesia/Kartagener's syndrome in infertile male patients and current progress in defining the underlying genetic mechanism. *Asian J Androl.* 2014 Jan-Feb; 16(1): 101–106

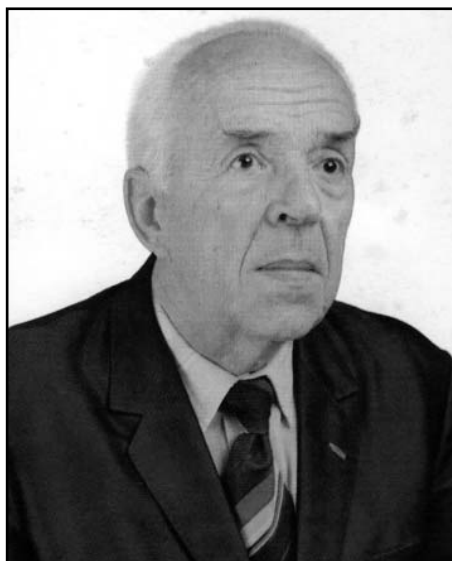
13. Zivert AK. Über einen Fall von Bronchicotasie bei einem Patienten mit situs inversus viscerum. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1904;41:139-41

IN MEMORIAM



PROFESORUL UNIVERSITAR VICTOR GHEȚEUL – 90 DE ANI DE LA NAȘTERE 22.12.1928 – 24.02.2018

Profesorul Victor Ghețeu a fost reprezentantul celei de-a 2-a promoții a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (astăzi Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova). A fost printre personalitățile marcante ale medicinei autohtone, care prin muncă perseverentă, cu dăruire, a contribuit la fondarea și consolidarea Institutului, la crearea cadrului profesoral-didactic al Facultății de Pediatrie și serviciului pediatrie autohton, la constituirea și dezvoltarea sistemului național de sănătate.



Profesorul Victor Ghețeu s-a născut la 22 decembrie 1928 în orașul Cluj Napoca, România. În perioada anilor 1964-1952 și-a făcut studiile la Facultatea de Medicină generală la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, frecventând cursurile celor mai cunoscuți profesori ai timpului. Ulterior, a absolvit cu succes aspirantura la Institutul de Pediatrie al Academiei de Științe Medicale din Moscova. Valoroasa sa activitate științifică și-a găsit reflectare în două teze: de doctor în științe medicale (1963) și doctor habilitat în științe medicale (1981), susținute cu calificativul “excelent”, ambele abordând subiecte importante din domeniul pneumologiei pediatrie.

În anul 1986, profesorul Victor Ghețeu a fondat Catedra de pediatrie nr. 2, pe care a condus-o cu competență și autoritate până la pensionare (1997), unde avea să activeze și în calitate de profesor al aceleiași catedre până în februarie 2018.

Omul Victor Ghețeu a fost o personalitate marcantă, dotată cu onestitate, sinceritate, înțelepciune. Pediaterul Victor Ghețeu a inspirat bolnavilor încredere și dragoste, găsind pentru fiecare un cuvânt potrivit, care să le redea optimismul. Diagnostician de mare finețe, specialist cu o intuiție clinică inedită, un gânditor prin excelență al științei și practicii pediatrie, cu un simț deosebit în elaborarea tacticilor personalizate terapeutice și de prevenire a complicațiilor, evoluțiilor morbide severe, profesorul Victor Ghețeu a reușit prin activitatea sa prodigioasă să-și facă un nume de

preferință în detașamentul pediatrilor din țară.

Personalitate integră, înzestrată cu un profund sentiment civic, conștient de viitorul medicinei din republică, profesorul Ghețeu a pregătit o pleiadă de discipoli, care muncesc cu aceeași dăruire. Tactul lui deosebit a impus respect, a exclus atitudinile agresive, creând în jurul său un climat de înțelegere, fără altercații, fără situații conflictuale, o atmosferă binevoitoare, care permitea fiecărui membru al colectivului să se realizeze profesional, ca medic, cadru didactic, cercetător. Personalul catedrei, sub conducerea profesorului Victor

Ghețeu, a constituit temelia și nucleul unei importante școli științifice autohtone – școala de pneumologie pediatrică

Profesorul Victor Ghețeu a fost un pedagog talentat – studenții din multe generații i-au ascultat cu satisfacție prelegerile; a educat, prin senina mărinimie, mai mulți discipoli, a contribuit mult la formarea tinerilor pediatri, care, profesând astăzi în diverse secții din țară și de peste hotarele ei, îi păstrează o vie și frumoasă amintire.

A fost un savant cu reputație în domeniu, care a lăsat drept moștenire mai multe lucrări științifice de certă valoare, publicate în țară și peste hotare. Sub conducerea profesorului Victor Ghețeu au fost susținute 4 teze de doctor și o teză de doctor habilitat în științe medicale.

Renumitul medic pediatru Victor Ghețeu a fost un expert în ale profesiei, a deținut funcțiile de pediatru principal și pneumolog pediatru principal al Ministerului Sănătății din țară, dar a avut și o experiență internațională în calitate de consilier și expert al Organizației Mondiale a Sănătății în cadrul serviciului protecției mamei și copilului în Laos și Vietnam.

Pe parcursul întregii sale activități, profesorul Victor Ghețeu a manifestat simțul dezvoltat al datoriei, dragostea de muncă și entuziasm, și-a urmat demn calea profesională, care a devenit esența și sensul vieții sale. A fost un inteligent înăscut, cu simțul real de a

fi bun și atent la durerile și nevoile semenilor. Aceste calități i-au adus pe parcurs onorificul titlu de Om Emerit, l-au făcut să fie mult stimat în colectivele, în care a lucrat.

Profesorul Victor Ghețeu – o personalitate luminoasă, un clinician experimentat, pediatru dedicat și cercetător consacrat, precum și Om de omenie, cu multă demnitate și cu tot atâta carte, personalitate cu

o inteligență inedită – astfel este apreciat de cei, care l-am cunoscut, astfel a rămas în memoria noastră ca o flacără, ce palpită și generează bunătate sufletească, un foc al dorinței de a cunoaște, care arde până în prezent.

Rectorul Universității de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*

Academician, dr.hab.șt.med., profesor universitar
Ion Ababii