



**OLGA CERNEȚCHI – PROFESOR UNIVERSITAR
OM CU MERITE EDUCAȚIA MEDICILOR**

Motto:
*“Cu cât lucrezi, cu-atât lucrezi mai bine, și
cu atât vrei să lucrezi mai mult”*
(Charles Baudelaire)



La 13 iulie sărbătorește un frumos jubileu Doamna Olga Cernetchi, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, șef catedră Obstetrică Ginecologie FEMCMF a USMF “Nicolae Testemițanu”.

În anul 1979 absolveste școala medie din or. Dondușeni. După absolvirea cu mențiune a

Institutului de Stat de Medicină din Chișinău în 1985, dna Cernetchi a continuat studiile în secundariatul clinic la specialitatea Obstetrică Ginecologie. În perioada 1987-1990 și-a făcut studiile în aspirantură la aceeași specialitate și în anul 1990 a susținut teza de doctor în medicină “Alegerea metodei optime de finalizare a sarcinii la pacientele cu gestoze tardive”.

Întreaga activitate a Doamnei Cernetchi este legată de Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. Din 1985 și până în 1995 a activat în postul de asistent la catedra Obstetrică ginecologie, iar din 1995 - în postul de conferențiar universitar la aceeași catedră. Dna Olga Cernetchi deține gradul științific de doctor habilitat în medicină. Teza de doctor habilitat s-a intitulat “Aspecte contemporane ale diagnosticului și tratamentului pacientelor cu sarcina tubară” fiind susținută în 2001 în cadrul Institutului de Pediatrie, Obstetrică și Ginecologie al Academiei de Științe din Ucraina (Kiev, Ucraina). Ulterior autoarea și-a continuat cercetările științifice în domeniul sănătății reproductive a familiei.

În 2003 a fost aleasă prin concurs în postul de profesor universitar la catedra Obstetrică ginecologie USMF “Nicolae Testemițanu”. Din septembrie 2004 activează în calitate de șef catedră Obstetrică ginecologie a Facultății Rezidențiat și secundariat clinic, în prezent catedra Obstetrica ginecologie FEMCMF.

Dna Cernetchi este un pedagog experimentat, pre-

legerile și lecțiile practice ale ei se remarcă printr-un nivel științifico-metodic înalt.

Dna Olga Cernetchi desfășoară o activitate științifică vastă. Rezultatele cercetărilor științifice sunt reflectate în cele circa 200 publicații, inclusiv 6 monografii, 6 manuale, 15 elaborări metodice. Sub conducerea doamnei profesor Olga Cernetchi a fost inaugurată seria de lucrări “Biblioteca medicului practician”. În anul 2008 pentru realizări performante în știință i se decernează Premiul AȘ RM.

Cunoștințele ample, experiența bogată și statutul profesional i-au conferit dreptul de a călăuzi viitorii doctori în medicină. Sub conducerea dnei Olga Cernetchi au fost susținute 4 teze de doctor în medicină, iar în prezent este conducător de doctorat la încă 8 teze.

Fiind invitată la mai multe foruri științifice naționale și internaționale, a prezentat importante comunicări științifice. Participă activ și în comitetele de organizare a diverselor Conferințe naționale cu participare internațională în Medicina internă. Dna Olga Cernetchi îndeplinește diferite sarcini didactico-organizatorice, metodice, științifice fiind membru al: Comisiei de atestare a personalului științific și științifico-didactic a CNAA, Consiliului Metodic Central Universitar, președinte al Comisiei Metodice de profil „Obstetrică Ginecologie” și al Seminarului de profil „Obstetrică Ginecologie” al Ministerului Sănătății RM, membru al Colegiului de redacție al revistelor “Buletin de perinatologie” și “Curierul medical”.

Dna Olga Cernetchi este o persoană responsabilă, un specialist foarte bine pregătit, cu calități bune de organizator. Posedă și vaste aptitudini manageriale, de care dă dovadă activând pe parcursul mai multor ani în calitate de prorector pe calitate și integrare în învățământ al USMF “Nicolae Testemițanu”.

Dorim să menționăm în mod deosebit calitățile omenești ale Doamnei profesor Olga Cernetchi: perseverența, tenacitatea în tot ce face, modestia, grija față de pacienți, respectul față de colegi.

Cu prilejul jubileului Vă felicităm și Vă dorim multă sănătate, optimism, realizări importante și recunoștință din partea discipolilor.

Colectivul Catedrei Obstetrica Ginecologie
FEMCMF



Ninel Revenco, Angela Drușcă
ARTRITA JUVENILĂ IDIOPATICĂ (AJI):
INTERRELAȚII CORELATIVE ALE INDICILOR STRESULUI OXIDATIV ȘI PARAMETRII CLINICI
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

SUMMARY

JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS (JIA):
THE CORRELATION INDICES BETWEEN OXIDATIVE STRESS AND CLINICAL PARAMETERS

Keywords: *Juvenile idiopathic arthritis, oxidative stress, the correlation indices.*

Introduction. *Pathogenesis JIA is complex, constantly study. A separate role in perpetuating the inflammatory response is occupied by oxidative stress. If JIA, production of oxygen free radicals (OFR) exceeds the cellular antioxidant capacity.*

Material and methods. *He conducted a randomized clinical trial that included 150 patients with JIA consecutive hospitalized in Department of Rheumatology in 2008-2010. Clinical examination of patients with JIA was complex, studying the peculiarities of articular syndrome (number of joints - NAD and swollen - NAT, global assessment of disease by a doctor – GADM and patient - GADP, visual analogue pain scale - VAPS) and disease activity assessed by activity index DAS28 complex in 150 patients with JIA. In 90 patients with JIA indices rose prooxidant system (total prooxidant activity - TPA, dialdehyde malone - DAM) and antioxidant system indices (total antioxidant activity - TAA, superoxid-dismutaza - SOD, catalase, ceruloplasmin). Pearson correlation coefficient (r) from 0 to 0,3 indicates little correlation, 0,3 to 0,7 - average correlation, 0,7 to 1,0 - high correlation, as the reliability of the parameters studied.*

Results obtained. *In patients with JIA there were found strong and medium direct correlative interrelations between clinical parameters. There were determined direct weak and medium correlative interrelations between clinical parameters pro-oxidant indices (APT and DAM). Between pro-oxidant indices (APT and DAM) there was revealed a medium direct correlation. Low and medium indirect correlative interrelations were found between clinical parameters and antioxidant indices (SOD and catalase). There were observed weak and medium direct correlative interrelations between the antioxidant indices (AAT, SOD, catalase and ceruloplasmin). There were found weak, medium and strong direct correlative interrelations between the pro-oxidant and antioxidant indices.*

Conclusions. *In patients with JIA were determined direct weak and medium correlative interrelations between clinical parameters pro-oxidant indices (APT and DAM). Low and medium indirect correlative interrelations were found between clinical parameters and antioxidant indices (SOD and catalase).*

РЕЗЮМЕ

ЮВЕНИЛЬНЫЙ ИДИОПАТИЧЕСКИЙ АРТРИТ (АИ):
КОРРЕЛЯТИВНЫЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И ИНДЕКСЫ КЛИНИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ

Ключевые слова. *Ювенильный идиопатический артрит, оксидативный стресс, коррелятивные взаимосвязи.*

Введение. *Патогенез ЮИА сложный. Важную роль в сохранении воспалительного ответа занимает окислительный стресс. При ЮИА, производство свободных радикалов кислорода (СРК) превышает емкость антиоксидантов.*

Материал и методы. *Проведено рандомизированное клиническое исследование, которое включало 150 пациентов с ЮИА, госпитализированных в отделение ревматологии в 2008-2010 годах. Клиническое обследование пациентов с ЮИА было комплексным, изучение особенности суставного синдрома (количество болезненных суставов – КБС и опухших суставов - КОС, глобальная оценка заболевания врачом - ГОЗВ и пациентом - ГОЗП, визуальная аналоговая шкала боли - ВАШБ и активность заболевания по индексу активности DAS28. У 90 па-*

циентов с ЮИА были изучены индексы прооксидантной системы (общая прооксидантная активность - ОПА, диальдегида Malone - DAM) и показатели антиоксидантной системы (общая антиоксидантная активность - ОАА, superoxidismutaza - СОД, каталазы, церулоплазмина). Коэффициент Пирсона корреляции (r) от 0 до 0,3 указывает на малую корреляцию, от 0,3 до 0,7 - средняя корреляция, от 0,7 до 1,0 - высокая корреляция.

Результаты исследования. У пациентов с ЮИА были обнаружены сильные взаимосвязи прямой корреляции между клиническими параметрами. Определены взаимоотношения прямой корреляции между прооксидантными и клиническими параметрами (ОПА и DAM). Между прооксидантными индексами (ОПА и DAM) выявлены прямая средняя корреляция. Низкие и средние косвенные коррелятивных взаимосвязи найдены между клиническими параметрами и показателями антиоксидантов (СОД и каталазы). Взаимоотношения отмечены слабые и средние прямые корреляции между антиоксидантами (ААТ, СОД, каталазы и церулоплазмина). Косвенные коррелятивные взаимоотношения были выявлены слабые, средние и сильные между прооксидантами и антиоксидантами.

Выводы. У пациентов с ЮИА были определены взаимоотношения прямой корреляции между клиническими параметрами и прооксидантными показателями (ОПА и DAM), а также малые и средние косвенные коррелятивные взаимосвязи найдены между клиническими параметрами и показателями антиоксидантов (СОД и каталазы).

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001), reprezintă artrita persistentă cu debutul înaintea vârstei de 16 ani și durată de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză cunoscută a bolii [3].

Patogenia AJI este complexă, în studiu permanent. Un rol esențial în perpetuarea răspunsului inflamator îl ocupă stresul oxidativ. În cazul AJI, producerea radicalilor liberi ai oxigenului (RLO) depășește capacitatea antioxidantă celulară. La pacienții cu inflamații articulare, fluidul sinovial este caracterizat printr-o concentrare locală a celulelor implicate în răspunsul inflamator, așa cum sunt neutrofilele activate. Acestea sunt celule care produc cantități importante de RLO, așa ca anioni superoxid – O_2^- , peroxidul de hidrogen – H_2O_2 și radicali hidroxil – $HO\cdot$. Neutrofilele din fluidul sinovial al pacienților cu artrită produc preponderent cantități mari de anioni superoxid, probabil, datorită expunerii lor la acțiunea citokinelor prezente în lichidul sinovial. S-a constatat că procesele de ischemie și reperfuzie asociate mișcărilor articulare contribuie la producerea RLO la nivel articular [1, 2].

Natura a amplasat în organism propriul sistem de apărare contra surplusului de RLO. Rolul antioxidantilor constă în inactivarea RLO. În condiția epuizării apărării antioxidante a organismului are loc acumularea în cantități mari a RLO, ceea ce induce dezechilibrul homeostaziei interne.

Material și metode. S-a efectuat un studiu clinic randomizat, care a inclus 150 pacienți cu AJI spitalizați consecutiv în secția reumatologie a ICȘDOSMC în perioada anilor 2008–2010. Vârsta medie a copiilor incluși în studiu a constituit $134,22 \pm 4,71$ luni. În funcție de sex, repartiția a fost următoarea: 98 băieței (65,3%) și 52 fetițe (34,7%). Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificarea ILAR

(Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001) [3]. Examenul clinic al pacienților cu AJI a fost complex și minuțios. Au fost studiate particularitățile sindromului articular (numărul de articulații dureroase – NAD și tumefiate – NAT, evaluarea globală a bolii de către medic – EGBM și pacient – EGBP, scala vizuală analogă a durerii – SVAD) și apreciată activitatea bolii după indexul complex de activitate – Disease Activity Score (DAS28) la 150 pacienți cu AJI. La 90 pacienți cu AJI s-au apreciat indicii sistemului prooxidant (activitatea prooxidantă totală – APT, dialdehida malonică – DAM) și indicii sistemului antioxidant (activitatea antioxidantă totală – AAT, superoxidismutaza – SOD, catalaza, ceruloplasmina). Toți acești indici au fost cercetați în Laboratorul de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Valoarea coeficientului de corelare Pearson (r) de la 0 până la 0,3 indică corelație mică, 0,3-0,7 – corelație medie, 0,7-1,0 – corelație înaltă, după gradul de veridicitate dintre parametrii studiați.

Rezultatele obținute. La pacienții cu AJI s-au constatat interrelații corelative între parametrii clinici. Astfel, s-a stabilit că NAD a prezentat o corelație directă medie cu SVAD ($r_{xy}=0,5$), EGBM ($r_{xy}=0,4$) și EGBP ($r_{xy}=0,4$) și o corelație directă puternică cu NAT ($r_{xy}=0,7$) și DAS28 ($r_{xy}=0,8$). De asemenea, NAT a notat o corelație directă medie cu SVAD ($r_{xy}=0,5$), EGBM ($r_{xy}=0,5$) și EGBP ($r_{xy}=0,5$) și o corelație directă puternică cu NAD ($r_{xy}=0,7$) și DAS28 ($r_{xy}=0,9$). Totodată SVAD a constatat o corelație directă medie cu NAD ($r_{xy}=0,5$) și NAT ($r_{xy}=0,5$) și o corelație directă puternică cu EGBM ($r_{xy}=0,9$), EGBP ($r_{xy}=0,9$) și DAS28 ($r_{xy}=0,7$). Aceleași tendințe au remarcat EGBM și EGBP. Așadar, EGBM a avut o corelație directă medie cu NAD ($r_{xy}=0,4$) și NAT ($r_{xy}=0,5$) și o corelație directă puternică cu SVAD ($r_{xy}=0,9$), EGBP ($r_{xy}=0,99$) și DAS28 ($r_{xy}=0,7$). De asemenea,

EGBP a demonstrat o corelație directă medie cu NAD ($r_{xy}=0,4$) și NAT ($r_{xy}=0,5$) și o corelație directă puternică cu SVAD ($r_{xy}=0,9$), EGBM ($r_{xy}=0,99$) și DAS28 ($r_{xy}=0,7$). DAS28 a prezentat o corelație directă puternică cu NAD ($r_{xy}=0,8$), NAT ($r_{xy}=0,9$), SVAD ($r_{xy}=0,7$), EGBM ($r_{xy}=0,7$) și EGBP ($r_{xy}=0,7$).

Rezultatele au fost următoare: au fost determinate interrelațiile corelative între parametrii clinici și indicii prooxidanți (APT și DAM). APT a demonstrat o corelație directă slabă cu SVAD ($r_{xy}=0,2$) și o corelație directă medie cu EGBM ($r_{xy}=0,4$) și EGBP ($r_{xy}=0,4$). DAM a notat o corelație directă slabă cu SVAD ($r_{xy}=0,2$), EGBM ($r_{xy}=0,3$) și EGBP ($r_{xy}=0,3$). Între indicii prooxidanți (APT și DAM) s-a relevat o corelație directă medie ($r_{xy}=0,6$).

Vom menționa că interrelațiile corelative au fost studiate între parametrii clinici și indicii antioxidanți (AAT, SOD, catalaza și ceruloplasmina). AAT nu a notat interrelații corelative cu parametrii clinici. SOD a prezentat o corelație indirectă slabă cu SVAD ($r_{xy}=-0,2$), EGBM ($r_{xy}=-0,3$) și EGBP ($r_{xy}=-0,3$). În același timp catalaza a demonstrat o corelație indirectă slabă cu SVAD ($r_{xy}=-0,2$) și o corelație indirectă medie cu EGBM ($r_{xy}=-0,4$) și EGBP ($r_{xy}=-0,4$). Ceruloplasmina nu a constatat interrelații corelative cu parametrii clinici. S-au studiat interrelațiile corelative între indicii antioxidanți (AAT, SOD, catalaza și ceruloplasmina). Așadar, s-a demonstrat o corelație directă slabă între AAT și catalază ($r_{xy}=0,3$), AAT și ceruloplasmină ($r_{xy}=0,3$). SOD a determinat o corelație directă medie cu catalaza ($r_{xy}=0,5$) și ceruloplasmina ($r_{xy}=0,4$). S-a notat o corelație directă slabă între catalază și AAT ($r_{xy}=0,3$) și o corelație directă medie între catalază și SOD ($r_{xy}=0,5$), catalază și ceruloplasmină ($r_{xy}=0,6$). Ceruloplasmina a constatat o corelație directă slabă cu AAT ($r_{xy}=0,3$) și o corelație directă medie cu SOD ($r_{xy}=0,4$) și catalază ($r_{xy}=0,6$).

Au fost determinate interrelațiile corelative între indicii prooxidanți și indicii antioxidanți. Astfel, APT a relevat o corelație indirectă slabă cu AAT ($r_{xy}=-0,3$) și SOD ($r_{xy}=-0,2$), o corelație indirectă puternică cu catalaza ($r_{xy}=-0,7$) și o corelație indirectă medie cu ceruloplasmina ($r_{xy}=-0,4$). DAM a notat o corelație indirectă slabă cu AAT ($r_{xy}=-0,3$), o corelație indirectă medie cu SOD ($r_{xy}=-0,5$) și ceruloplasmina ($r_{xy}=-0,4$) și o corelație indirectă puternică cu catalaza ($r_{xy}=-0,7$).

Concluzii.

1. La pacienții cu AJI s-au constatat interrelații corelative directe medii și puternice între parametrii clinici.

2. Au fost determinate interrelații corelative directe slabe și medii între parametrii clinici și indicii prooxidanți (APT și DAM). Între indicii prooxidanți (APT și DAM) s-a relevat o corelație directă medie.

3. Interrelații corelative indirecte slabe și medii au fost constatate între parametrii clinici și indicii antioxidanți (SOD și catalaza). S-au notat interrelații corelative directe slabe și medii între indicii antioxidanți (AAT, SOD, catalaza și ceruloplasmina). Au fost relevate interrelații corelative indirecte slabe, medii și puternice între indicii prooxidanți și indicii antioxidanți.

Bibliografie

1. Murray P., Bergin P., Labropoulos P. Retrograde femoral nailing and knee function. Orthopedics., 2011. vol. 31. nr. 10. p. 1-8.

2. Sachdev S., Davies K. J. Production, detection, adaptive, responses to free radicals in exercise. Free. Radic. Biol. Med., 2008. vol. 44. p. 215-223.

3. Thomson W., Barrett J. H., Donn R. Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. Rheumatology., 2002. vol. 41. p. 1183-1189.

Liubov Vasilos, Ala Cojocaru, Adela Horodișteanu-Banuh, Marina Aramă, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea
ROLUL AGENȚILOR PATOGENI ATIPICI (*MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*) ȘI VIRUSULUI RESPIRATOR SYNCITIAL ÎN DEZVOLTAREA OBSTRUCȚIEI BRONȘICE LA COPII

Laboratorul Științific Pediatrie, conducător – d.m., conf. cercet., Ala Cojocaru,
IMSP ICȘDOSMȘIC (director științific – dr. hab. medicină, prof. univ. P. Stratulat)

SUMMARY

THE ROLE OF ATYPICAL INFECTIOUS AGENTS (*MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*) AND RHINOSYNCYTIAL VIRUS FOR THE DEVELOPMENT OF OBSTRUCTIVE SYNDROME IN CHILDREN

Key words: *specific antibodies, respiratory diseases, Mycoplasma pneumoniae (MPN), Chlamydia pneumoniae (CPN), rhinosyncytial virus (RSV), bronchial obstruction (BO), asthma (A).*

Background: *Asthma prevalence continues to increase all over the world, and obstructive bronchitis is one of the most frequent manifestations of respiratory infection in children. Therefore, study of the factors that influence the development and evolution of these disorders, as well as the relationship of the atopy and respiratory infections represents important issues in pediatrics.*

Material and methods: *To assess the role of respiratory infections in the development of obstructive bronchitis an epidemiological case-control study was performed at the clinical Allergy department of the Research Institute for Maternal and Child Healthcare. The study group included 84 asthmatic children and 45 children with obstructive bronchitis of infectious etiology. Specific IgA, IgM and IgG antibodies to Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and rhinosyncytial virus were identified using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).*

Results: *The study results showed that the seroconversion of specific antibodies to MPN, CPN and RSV is more frequent in children with asthma comparing with those with obstructive bronchitis of infectious etiology (97,1% and 73,2% cases, respectively; $p < 0.001$). Acute episode of infection caused by these microorganisms significantly more frequent were diagnosed in the group of children with asthma then in the bronchitis once (7.2% and 2.2%; 8.8% and 6.7%; 73.5% and 17.8% cases, respectively; $p < 0.05$); chronic infections with Mycoplasma were found with the same incidence in both groups (6.0% and 6.7% cases). A direct correlation between the level of IgG to MPN and IgE, which is a marker of atopy ($r = 0.58$; $p < 0.01$), that is suggestive about de sensitization role of the Mycoplasma infection. On the other hand an inverse correlation showed IgA levels to RSV and pulmonary function tests ($r = -0.51$; $p < 0.01$), that indicates a more severe degree of bronchial obstruction in children with RSV infection.*

Conclusions: *Respiratory infection, especially with Mycoplasma pneumonia and rhinosyncytial virus, triggers not only the bronchial obstruction but is also one of the pathogenetic mechanisms in asthma exacerbations in children. This fact must be taken into consideration when choosing therapeutic strategies for asthma management in children.*

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ АТИПИЧЕСКИХ ПАТОГЕННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ (*MYCOPLASMA PNEUMONIAE*, *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*) И РИНОСИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА В РАЗВИТИИ ОБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

Ключевые слова: *специфические антитела, респираторные инфекции, Mycoplasma pneumoniae (MPN), Chlamydia pneumoniae (CPN), риносинцициальный вирус (RSV), обструктивный синдром (OC), бронхиальная астма (БА).*

Актуальность: *Во всем мире продолжает увеличиваться заболеваемость БА, а обструктивный бронхит является одним из частых проявлений респираторной инфекции у детей. Поэтому изучение факторов, влияющих на развитие и течение этих заболеваний, а также взаимоотношений атопии и респираторных инфекций является важнейшей задачей педиатрии.*

Материалы и методы: *Для оценки роли респираторных инфекций в развитии OC на базе клиники НИИ ОЗМиР было проведено эпидемиологическое исследование «случай-контроль», в которое вошли 84 ребенка с БА и 45 детей с OC инфекционного генеза. Специфические антитела IgA, IgM и IgG к MPN, CPN и RSV определялись иммуноферментным методом ELISA.*

Результаты: Было установлено, что сероконверсия к *MPN*, *CPN* и *RSV* чаще определялась при БА, чем при ОС инфекционного генеза (соответственно 97,1% и 73,2% случаев, $p < 0,001$). Острая инфекция, вызванная данными возбудителями, достоверно чаще диагностировалась у детей с БА, чем у пациентов с обструктивным бронхитом (соответственно 7,2% и 2,2%; 8,8% и 6,7%; 73,5% и 17,8% случаев, $p < 0,05$); хроническая микоплазменная инфекция встречалась с одинаковой частотой в обеих группах (6,0% и 6,7% случаев).

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IgG к *MPN* и маркером атопии IgE ($r = 0,58$; $p < 0,01$), что говорит о сенсibiliзирующем действии микоплазмы. Установлена обратная корреляция IgA к *RSV* с показателями внешнего дыхания ($r = -0,51$; $p < 0,01$), что свидетельствует о более выраженной бронхобструкции при *RSV*-инфекции.

Выводы: Респираторная инфекция, особенно вызванная *MPN* и *RSV*, является не только триггером бронхобструкции, но и патогенетическим звеном развития обострения БА у детей. Этот факт необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики при БА у детей.

Actualitatea problemei. Astmul bronșic (AB) este una dintre maladiile cronice frecvent depistate la copii pe parcursul ultimilor ani. Studiile proprii efectuate în recent confirmă o incidență reală înaltă a AB la copii în RM – $15,6 \pm 2,5\%$ din copii au prezentat cel puțin o dată în viață simptome de AB sub formă de respirație dificilă, șuierătoare (*wheezing*), senzație de sufocare (*ISAAC – International Study of Asthma and Allergy in childhood, OMS*). Patogenia AB a fost și continuă să fie studiată. Bacteriile (în special unele organisme atipice) și virușii sunt cunoscuți drept factori importanți în exacerbaria AB și patologiilor bronhoobstructive la copii, care provoacă probleme semnificative atât pacienților cât și medicilor. Rolul agenților patogeni intracelulari în dezvoltarea și evoluția AB (cronicizarea procesului) și impactul lor asupra eficacității terapiei de bază până la moment, nu este pe deplin elucidat.

Rezultatele investigațiilor efectuate pe parcursul ultimilor ani la nivel mondial pun în discuție rolul patogenetic al unor specii de microorganisme cu tropism pulmonar în dezvoltarea astmului bronșic (AB). Astfel, unii autori au demonstrat că la copii, debutul AB este adesea asociat cu suportarea infecțiilor respiratorii cauzate de viruși: *Respiratory syncytial virus (VRS)*, *Rynovirus*, sau de diverse bacterii atipice: *Chlamydia pneumoniae (CPN)*, *Mycoplasma pneumoniae (MPN)*, precum și de combinațiile acestora [5, 13]. Alți cercetători sunt de părerea că apariția *wheezing*-ului pe fundal de infecții demonstrează doar o predispoziție genetică a copilului către AB [10]. Cu toate acestea, lucrări științifice recente confirmă ipoteza că infecția acută virală, afectând prin inflamație tractul respirator (predispoziție structurală), conduce la dezvoltarea de AB la copiii cu teren atopic [2, 9, 11].

Prin urmare, rămâne controversat răspunsul la întrebarea dacă factorii infecțioși menționați sunt responsabili doar de sporirea hipersensibilității bronșice și provoacă procese inflamatorii în căile aeriene sau sunt implicați direct în mecanismul responsabil de astmul bronșic.

Ținând cont de faptul că prevalența astmului bronșic (AB) în lume crește continuu, iar sindromul bronșic obstructiv (SO) este o cauză foarte frecventă a deteriorării stării de sănătate și spitalizării copiilor,

studierea factorilor care influențează dezvoltarea bolii, frecvența și severitatea exacerbărilor, la fel ca și evaluarea interacțiunilor dintre atopie și infecțiile respiratorii virale și cele atipice, se prezintă ca o problemă de actualitate majoră în pediatrie.

Scopul studiului: estimarea rolului infecțiilor atipice și celor virale în dezvoltarea astmului bronșic și sindromului obstructiv de geneză infecțioasă la copii.

Material și metode. Pentru realizarea scopului și obiectivelor preconizate s-a efectuat un studiu analitic observațional de tip caz-control, ce a inclus 129 copii:

- Lotul I – 84 pacienți cu AB persistent, spitalizați în secția de alergologie a IMSP ICȘDOSMC în stare de acutizare;
- Lotul II (grup de control) – 45 copii cu SO de geneză infecțioasă, tratați în secția pulmonologie a IMSP ICȘDOSMC.

Aprecierea anticorpilor specifici către infecțiile cercetate s-a efectuat utilizând metoda imunoenzimatică ELISA. S-au determinat IgA și IgG către *CPN* și *MPN*; IgM și IgG către *VRS*.

Din numărul cazurilor incluse în studiu, au fost selectați acei pacienți, care conform datelor clinice și de laborator, aveau criteriile serologice diagnostice ce confirmau prezența infecției acute prin *MPN*, *CPN* și *VRS*. Drept criterii diagnostice confirmatoare de infecție acută s-au considerat majorarea de 4 ori a anticorpilor în probe serologice pare sau prezența titrelor diagnostice a anticorpilor specifici la momentul internării în staționar.

Rezultatele cercetărilor au fost analizate individualizat (calitativ și cantitativ referitor la fiecare clasă de imunoglobuline) pentru fiecare caz aparte, în funcție de rezultatele analizelor în corelație cu debutul bolii. Caracterul acut, cronic sau persistența infecțiilor a fost stabilite la fel individualizat în baza indicatorilor serologici cercetați și dinamicii acestora.

Analiza statistică a fost efectuată prin intermediul procesării computerizate (Pentium IV) a datelor cu aplicarea setului de programe statistice: Microsoft Excel, Statistica 6.0.

Rezultate și discuții. Analizând indicii serologici la copiii cu AB precizat și cu SO de geneză infecțio-

oasă, am constatat că o parte considerabilă a copiilor cercetați au prezentat probe serologice pozitive la cel puțin una sau mai multe dintre infecțiile studiate. Seroconversia către agenții atipici și VRS s-au depistat mai frecvent la copiii cu AB, comparativ cu pacienții cu sindrom obstructiv, constituind respectiv 97,1% și 73,2% cazuri, $p < 0,001$ (fig. 1).

Diagnosticul serologic al infecțiilor a fost efectuat prin determinarea în serul sanguin al pacienților a titrelor diagnostice a imunoglobulinelor specifice IgA, IgM și IgG către MPN, CPN și VRS. Imunoglobulina A prezintă anticorpi sintetizați de către plasmocite drept răspuns la pătrunderea antigenului în organism, și se formează în țesuturile organelor țintă iar 50% din ei ajung în fluxul sanguin.

Analiza răspândirii anticorpilor specifici către infecțiile menționate a constatat un tablou diferit în ambele loturi de studiu. La copiii cu exacerbare de astm bronșic (lotul I) seroconversia s-a înregistrat cu următoarea frecvență: către VRS – în 44,2% cazuri și către *Mycoplasma pneumoniae* – în 2,9% cazuri. Totodată s-au depistat asocieri ale anticorpilor: VRS+MPN – la 32,5% din copii; MPN+CPN – la 2,9% din copii; CPN+VRS – la 5,8% din copii, MPN+CPN+VRS – la 8,8% din copii.

Estimarea acestor anticorpi specifici la copiii cu SO (lotul II) a arătat prezența VRS – în 31,2%; CPN – în 13,3% și MPN – în 2,2% din cazuri. La copiii sublotului II în mai puține cazuri s-au depistat asocieri ale anticorpilor infecțiilor studiate: VRS+MPN – la 13,3% din copii; CPN+VRS – la 6,6% din copii, MPN+CPN – la 2,2% din copii; MPN+CPN+VRS – la 4,4% din copii.

Așadar, rezultatele preliminare ale studiului sugerează importanța înaltă a infecțiilor studiate în exacerbările AB la copii.

Titre diagnostice ale IgA MPN s-au înregistrat aproximativ cu aceeași frecvență, la pacienții cu AB și cei cu SO (respectiv 2,4 și 2,2%; $p > 0,05$). Acest rezultat, relevă faptul că agentul patogen a servit drept cauză a dezvoltării procesului acut. Determinarea uni-

momentană în probele serologice a IgA și IgG MPN, la pacienții cu AB și SO, în respectiv 6,0% și 6,7% cazuri ($p > 0,05$), denotă persistența agentului patogen în organismul bolnavului și cronicizarea procesului.

În multiple cazuri, conform datelor literaturii de specialitate, atât accesele de sufocare acută, cât și evoluția cronică a astmului bronșic corelează cu confirmarea serologică a infecției prin CPN [5, 6, 8]. Totodată, procentul infestării copiilor suferinzi de AB cu CPN oscilează între 19,7% și 61%. Cu toate acestea, alte studii nu au observat nicio diferență în prezența anticorpilor specifici către CPN în cazurile noi de AB, în cazurile cu diagnostic confirmat și la martorii sănătoși [1, 3, 6].

Analiza rezultatelor cercetărilor efectuate de noi a relevat că infecția acută indusă de CPN avea o ușoară tendință de creștere la pacienții cu AB, comparativ cu cei cu SO, respectiv 8,8 și 6,7% cazuri ($p > 0,05$). Majorarea titrelor serologice diagnostice IgA și IgG CPN, care vorbește despre persistența agentului infecțios și cronicizarea procesului, s-a determinat numai în cazul pacienților cu sindrom obstructiv. Acest fapt argumentează necesitatea examinărilor suplimentare ale pacienților respectivi în scopul diagnosticării precoce a astmului bronșic.

Persistența înaltă a anticorpilor IgG către CPN la copiii cu astm sugerează ipoteza despre implicarea acestui agent patogen în mecanismul patogenetic al astmului. Unele studii *in vitro*, la fel, au constatat că CPN este implicată în mecanismul etiopatogenic al AB [4, 5].

Rămâne discutabilă și implicarea VRS în dezvoltarea AB la copii. La moment este demonstrată interconexiunea infecțiilor virale și AB. Astfel, suportarea de către gravidă a infecției virale este un factor de risc în formarea fenotipului atopic la făt, din contul activării *pattern*-ului imun Th2 [12]. VRS tradițional a fost considerat implicat în patologii asociate cu *wheezing* în special la copii. Însă cât de frecvent recurența infecției VRS, care decurge cu bronhobstrucție, poate conduce la dezvoltarea AB? Virusul RS participă oare în sensibilizarea aler-

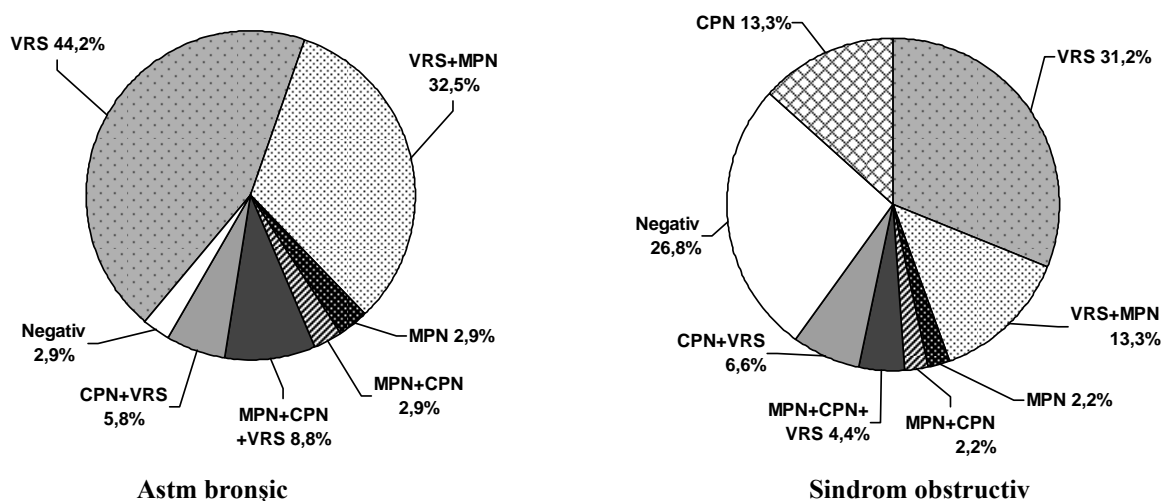


Figura 1. Seroconversia anticorpilor specifici VRS, CPN și MPN la copiii cercetați

gică a organismului și declanșarea mecanismului atopic sau în formarea astmului bronșic nonatopic?

Sporirea diagnostic semnificativă a titrelor serologice IgG *VRS* confirmă rolul declanșator al acestui virus în dezvoltarea procesului inflamator acut la pacienții cu AB și SO. Majorarea titrelor IgG *VRS* s-a determinat aproximativ de 5 ori mai frecvent la pacienții cu AB investigați de noi, comparativ cu cei ce suportau SO (73,5 și 17,8% cazuri respectiv, $p < 0,001$). Așadar, prevalența înaltă a anticorpilor specifici către antigenii *VRS* la bolnavii ce suportă AB vorbește în favoarea rolului acestui virus în calitate de verigă a mecanismului patogenetic al AB.

La copiii cu AB și infecție respiratorie (IR) concomitentă cert mai rar erau prezente alte maladii atopice, comparativ cu copii cu astm serologic-negativi: dermatită atopică – de 2 ori mai rar (22,2% și 46,9% cazuri respectiv, $p < 0,05$), rinită alergică – de 1,2 ori (55,6% și 65,6% respectiv) și conjunctivită alergică – de 5 ori mai rar (11,1% și 50,0% respectiv, $p < 0,001$) (fig. 2). Mai mult ca atât, printre copiii cu AB infectați de *VRS* și *MPN* n-a fost înregistrat nici un caz de triadă atopică, în timp ce la copiii neinfecțiați triada atopică a fost identificată în 37,5% din cazuri ($p < 0,001$).

Acest fapt pare a fi contradictoriu cu ipoteza „marșului atopic”, conform căreia evoluția firească a maladii atopice este continuitatea apariției manifestărilor clinice începând cu formele cutanate și implicarea ulterioară a sistemului respirator, până la triada atopică [7, 8]. Astfel, unii agenți infecțioși influențează evoluția succesivă a atopiei și provoacă dezvoltarea timpurie a astmului bronșic la copiii predispuși la această patologie. Rămâne controversat rolul factorilor infecțioși în dezvoltarea AB, deoarece la mai mult de 1/2 din copiii cu predispoziție ereditară ai ambelor loturi de studiu s-au înregistrat anticorpi către infecțiile menționate.

Cercetarea nivelului IgE total la copiii cu astm bronșic a înregistrat valori înalte. Astfel, nivelul IgE serice la copiii cu AB și infecție acută asociată era de 1,5 ori mai mare decât la cei serologic-negativi (916,0±236,0 UI/ml și 647,9±104,6 UI/ml respectiv, $p > 0,05$) și corela semnificativ cu IgG către *MPN* ($r = 0,58$). Suplimentar, a fost determinată o corelație invers proporțională dintre indicele IgE totale și IgA către *VRS* ($r = -0,53$, $p < 0,01$). Acest fapt poate servi drept dovadă că factorii infecțioși, în special *MPN*, sunt implicați în patogeniza AB

prin sensibilizarea alergică a organismului și stimularea producerii IgE, dar *VRS* participă în mecanismul de dezvoltare a obstrucției bronșice în alt mod, probabil prin sporirea hiperreactivității bronhiilor.

Un tablou diferit s-a conturat referitor la așa un marker al inflamației alergice, ca eozinofilia. În perioada de acutizare a AB, numărul eozinofilelor la bolnavii cu AB asociat cu IR era în medie mai mic decât la pacienții cu AB solitar (3,7±0,8 și 4,3±0,4 respectiv, $p > 0,05$). Totodată, gradul de corelație inversă a nivelului eozinofiliei cu nivelul de IgA și IgG către *VRS* a fost suficient de mare ($r = -0,36$ și $r = -0,65$; $p < 0,05$).

Astfel, gradul de manifestare al inflamației alergice în căile respiratorii este invers proporțional cu gradul de inflamație provocată de infecția virală cauzată de *VRS*. Acest fapt este încă o dovadă că *VRS* nu contribuie la menținerea inflamației alergice cronice a căilor respiratorii în AB.

Vom analiza în continuare cum reacționează indicatorii funcției respirației externe la copiii cu astm sub influența agenților infecțioși. Conform standardelor ERS, drept criterii ale tipului obstructiv al spirogramei caracteristice AB se consideră scăderea indicilor dinamici – FVC, FEV1, PEF. În studiul realizat de noi valoarea medie a indicilor menționați la copiii cercetați, din punct de vedere statistic, nu depindea de prezența sau lipsa infecției respiratorii serologic confirmate. Totuși, s-a evidențiat tendința spre reducerea indicilor dinamici ai expirației la copiii cu AB pe fundal de infecții respiratorii. Așadar, obstrucția severă a bronhiilor (indicii spiografici FEV1 sau PEF au constituit sub 60% din norma de vîrstă, conform GINA-2008) a fost determinată de 2 ori mai frecvent la pacienți suferinzi concomitent de AB și IR, comparativ copiilor cu AB sero-negativi (33,3% și 15,6% cazuri respectiv, $p > 0,05$) (fig. 3). Spiografia de tip normal (indicii spiografici FEV1 sau PEF >80% din norma de vîrstă) s-a înregistrat la fiecare al treilea copil serologic-negativ (31,3%) și numai la 11,1% din cazuri de asociere a AB și IR.

În plus, au fost observate legături corelative importante. Astfel, cel mai înalt grad de corelare invers proporțională a fost observat între indicii funcționali ai respirației externe (FVC, FEV1, PEF) și nivelul IgA către *VRS* ($r = -0,51$; $r = -0,57$; $r = -0,45$ respectiv, $p < 0,01$). Deci, putem concluziona că la pacienții cu AB infecția respiratorie cauzată de *VRS* acompaniază

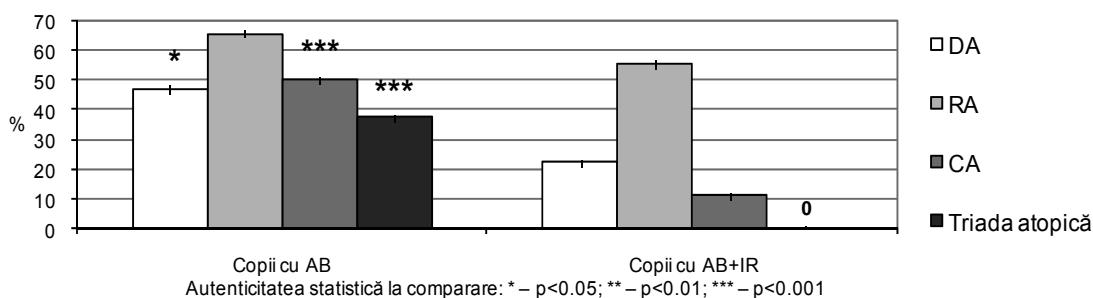


Figura 2. Asocierea maladiilor atopice la copiii cu AB în funcție de prezența infecției respiratorii

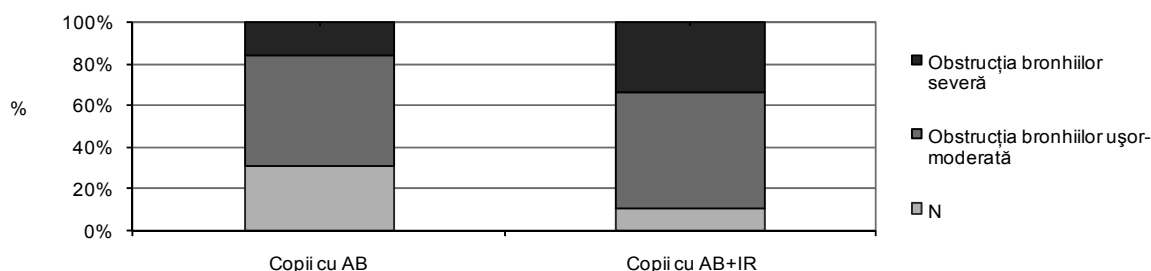


Figura 3. Gradul obstrucției bronșice la copiii cu AB în funcție de prezența infecției respiratorii

dereglări ale respirației mai pronunțate, ceea ce conduce la persistarea obstrucției bronșice.

Așadar, datele preliminare ale studiului de față ne permit să conchidem că infecțiile respiratorii recidivante, în special *VRS* și *MPN*, trebuie considerate nu doar un factor-trigger al acceselor de bronhospasm, ci și o verigă a mecanismului patogenetic al AB. Datele obținute sugerează acel fapt că infecția persistentă cauzată de *MPN* favorizează acutizarea AB prin stimularea inflamației alergice și nu deteriorează permeabilitatea bronhiilor. Dar persistența în organism a *VRS* în calitate de agent cauzal al IR acute se asociază cu obstrucția bronșică mai pronunțată, posibil din motivul influenței directe asupra hiperreactivității bronșice. Totuși, această ipoteză necesită să fie confirmată prin studii suplimentare.

În fine, putem menționa că persistența înaltă a anticorpilor specifici către *MPN* și *CPN* la pacienții cu AB, confirmă rolul infecțiilor atipice în calitate de factori ce modifică patogeneza AB. Aceste rezultate argumentează necesitatea revizuirii tacticii terapeutice în AB la copii pentru obținerea unui control durabil asupra bolii.

Concluzii:

1. Seroconversia către *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* și *Respiratory syncytial virus* s-a relevat mai frecvent la copiii cu AB, comparativ cu cei cu SO (97,1 și 73,2% respectiv, $p < 0,001$).

2. Infecția acută cu *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae* și *Respiratory syncytial virus* s-a determinat prevalent la copiii cu AB, comparativ cu cei cu SO (respectiv 7,2 și 2,2; 8,8 și 6,7; și 73,5 și 17,8% cazuri, $p < 0,05-0,001$); persistența agentului *Mycoplasma pneumoniae*, ce relevă cronicizarea procesului inflamator, s-a estimat aproximativ cu aceeași frecvență în ambele loturi de studiu (respectiv 6,0 și 6,7% cazuri, $p > 0,05$).

3. Analiza rezultatelor studiului efectuat a relevat că factorii infecțioși se implică diferit în procesele patofiziologice ale dezvoltării obstrucției bronșice: astfel, *MNP* stimulează IgE total (atopia), moment confirmat prin corelarea directă semnificativă a nivelului IgE și IgG ($r=0,58$), iar *VRS* potențează obstrucția, probabil din contul modificărilor structurale. Această ipoteză poate fi confirmată prin corelarea indirectă a IgE total și IgA ($r=0,53$) și prin corelarea inversă a Ig A și indicilor funcționali ai respirației externe ($r=-0,51$; $p < 0,01$).

BIBLIOGRAFIE:

- Berz JB, Carter AS, Wagmiller RL, Horwitz SM, Murdock KK, Briggs-Gowan M.** Prevalence and correlates of early onset asthma and wheezing in a healthy birth cohort of 2- to 3- year olds. *J Pediatr Psychol*, 2007, 32:154-166.
- Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, et al.** Season of infant bronchiolitis and estimates of subsequent risk and burden of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2009, Apr, 123(4):964-6.
- Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA, Mikus LD, Kirk CJ, Roberg KA, Anderson EL, Tisler CJ, et al.** Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004, 170:175-180.
- Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, et al.** Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *BMJ*, 1995, 310:1225-9.
- Johnston S.L.** The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr: Pulmonol., Suppl.* 1999, 18:141-143.
- Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R.** Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991, 266:225-30.
- Mendoza-Nunez VM, et al.** Total antioxidant levels, gender, and age as risk factors for DNA damage in lymphocytes of the elderly. *Mech Ageing Dev*, 2001, vol. 122, p. 835-847.
- Peeling RW, Brunham RC.** Chlamydiae as pathogens: new species and new issues. *Emerg Infect Dis*, 1996, 2:307-19.
- Stensballe LG, Kristensen K, Simoes EAF, et al.** Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics*, 2006, 118:1360-1368.
- Westergaard T., Rostgaard K., Wohlfahrt J., et al.** Sibship characteristics and risk of allergic rhinitis and asthma. *Am J Epidemiol*, 2005, vol. 162, p. 125-132.
- Wu P, Dupont WD, Griffin MR, et al.** Evidence of a causal role of winter virus infection during infancy in early childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178:1123-1129.
- Балаболкин И.И.,** Бронхиальная астма у детей, М. 2003, стр.66.
- Зайцева С.В., Зайцева О.В.** Бронхиальная астма у детей: пути оптимизации терапии *Лечащий врач*, 2001, №8, с. 36-41.

Olga Cîrstea
**RĂSPÂNDIREA POLIMORFISMELOR GENELOR CU IMPACT
ÎN DEZVOLTAREA ASTMULUI BRONȘIC ÎN POPULAȚIA DE MOLDOVENI**
*Laboratorul Științific Pediatrie, conducător – dr. med., conf. cercet., Ala Cojocaru
IMSP ICȘDOSMȘiC (director științific – dr. hab. medicină, prof. univ. P. Stratulat)*

SUMMARY

**THE SPREAD OF CANDIDATE GENE POLYMORPHISMS THAT AFFECT
ASTHMA SUSCEPTIBILITY IN MOLDOVAN POPULATION**

Key words: atopy, asthma, candidate genes, polymorphism, population

Background: Bronchial asthma is a highly prevalent chronic inflammatory disease of the respiratory tract, which development involves numerous immune mechanisms based on the interaction of genetic and environmental factors. Thus, research of the genetic background of asthma mechanisms in ethnically diverse populations is of highly interest.

The study was aimed to evaluate the spread of asthma candidate genes in the population group of healthy Moldovans.

Material and methods: The studied population included 97 conditionally healthy Moldovans who showed no signs or history of allergic diseases, of which 92,8% were children (mean age 13,5±0,2 years). Gene frequency of several groups of candidate genes in the population was studied: genes coding for the xenobiotic-metabolizing enzymes (GSTT1, GSTM1, GSTP1 and NAT2), genes of the immune inflammation mediators (IL-4, IL-4Ra and TNFα) and genes playing a protective role in the inflammatory process at the level of the respiratory tract – NOS1 and CC16.

Results: analysis of the xenobiotic-metabolizing enzymes genes frequency in the studied population showed a prevalence of normal variants of GST genes, compared to functionally compromised once. Thus, normal genotype GSTT1+ was identified in 67,0±5,8% of subjects, genotype GSTM1+ in 52,6±6,9%, wild homozygous genotypes Ile105Ile and Ala114Ala of the GSTP1 gene polymorphisms were found in 45,4±7,5% and 72,2±5,4% of subjects, respectively. A different situation was seen for the polymorphisms of the NAT2 gene – the study revealed a high carriage of moderate and slow acetylator alleles in 94,8% of healthy subjects. Polymorphic variants of inflammatory mediator genes were found in approximately one-thirds of healthy participants. The homozygous genotype NOS1 >12/>12 that is shown to be associated with asthma in other studies was identified only in 16,5±9,3%, while polymorphic variants of the CC16 gene were significantly more frequent than the wild type (60,8±6,4% u 39,2±7,9%; p<0,05).

Conclusions: The study revealed a high percentage of polymorphic variants of asthma candidate genes in healthy population of the republic. Thus, there were identified an increased number of carriers of functionally compromised genes that codes xenobiotic-metabolizing enzymes and CC16 gene. These findings suggest a potentially raised susceptibility to negative environmental influences and predisposition to respiratory morbidity in this particular group.

РЕЗЮМЕ

**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ВЛИЯЮЩИХ
НА РАЗВИТИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В МОЛДАВСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ**

Ключевые слова: атопия, бронхиальная астма, гены-кандидаты, полиморфизм, популяция

Актуальность: Бронхиальная астма является распространенным хроническим воспалительным заболеванием дыхательных путей, в развитии которого участвуют множественные иммунные механизмы, формирующиеся при взаимодействии генетических и средовых факторов.

Цель: Исследование распространенности генов кандидатов бронхиальной астмы у здоровых резидентов в молдавской этнической группе.

Материалы и методы: Популяционную группу исследования составили 97 условно здоровых молдаван, у которых не было обнаружено признаков аллергических заболеваний, их них 92,8% были дети (средний возраст составил 13,5±0,2 лет). Молекулярно-генетическими методами была исследована распространенность полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков (GSTT1, GSTM1, GSTP1 и NAT2), генов медиаторов

имунного воспаления (IL-4, IL-4Rα и TNFα) а также генов играющие защитную роль при воспалительном процессе на уровне дыхательных путей – NOS1 и CC16.

Результаты: анализ распространенности генов GST указывает на более высокую частоту нормальных вариантов генов, в сравнении с функционально неполноценными вариантами (генотип GSTT1+ был выявлен у 67,0±5,8% исследуемых; генотип GSTM1+ у 52,6±6,9%; генотипы Ile105Ile и Ala114Ala гена GSTP1 у 45,4±7,5% и 72,2±5,4%, соответственно), тогда как исследование полиморфизмов гена NAT2 выявило выраженную высокую распространенность генотипов „средних и медленных ацетиляторов” (94,8%). Полиморфные варианты генов воспалительных медиаторов были обнаружены у 1/3 условно здоровых участников. Ассоциированный с астмой генотип NOS1 >12/>12 был выявлен лишь у 16,5±9,3% группы, тогда как функционально неблагоприятные варианты гена CC16 определялись достоверно чаще по сравнению с нормальным вариантом (60,8±6,4% и 39,2±7,9%; $p < 0,05$).

Выводы: Исследование генов кандидатов бронхиальной астмы в популяционной группе здорового населения Молдовы выявило высокий процент носительства малофункциональных генов системы детоксикации ксенобиотиков и гена CC16, что указывает на потенциально повышенную чувствительность к негативным воздействиям внешней среды и предрасположенность к развитию воспалительных заболеваний дыхательных путей.

Astmul bronșic (AB) reprezintă o afecțiune inflamatorie a căilor respiratorii, cu înaltă răspândire și în dezvoltarea căreia sunt implicate numeroase mecanisme imune. Având un impact socio-economic marcant și o influență negativă asupra nivelului sănătății și calității vieții pacienților, AB figurează în lista problemelor majore de sănătate ale omenirii. Evoluția cronică, cu recidive frecvente ale astmului, care deseori debutează în fragedă copilărie și evoluează pe parcursul întregii vieți, gradul înalt de invalidizare și mortalitate asociate maladiei determină necesitatea cercetării mecanismelor complexe ale acestei patologii pentru a elabora metode eficiente de diagnostic și profilaxie. Studiile epidemiologice indică o variabilitate înaltă a prevalenței AB în țările lumii – de la 1% la 18% [18].

Astmul bronșic este modelul clasic al maladiilor care se dezvoltă sub acțiunea cumulativă a factorilor genetici și de mediu [16]. Numeroase studii de asociere indică faptul că în patogeneza AB participă un șir de gene care interacționează funcțional între ele (rețele genice), inclusiv genele principale – gene-cheie, și gene-modificatoare, efectul fenotipic al cărora depinde de factorii mediului ambiant [17]. Totodată, în populația de moldoveni, până în prezent, nu a fost studiată frecvența de răspândire a genelor implicate în mecanismele de dezvoltare și/sau evoluție a astmului bronșic.

Scopul studiului a urmărit evaluarea răspândirii genelor candidate pentru astm bronșic și atopie la subiecții „condiționat sănătoși” din grupul populațional de naționalitate moldovenească, și a avut drept **obiective** examinarea frecvenței polimorfismelor genelor sistemului de detoxifiere a xenobioticelor (GSTT1, GSTM1, GSTP1 și NAT2), genelor mediatorilor inflamației imune (IL-4, IL-4Rα și TNFα) și a genelor cu rol important în evoluția procesului inflamator la nivelul căilor respiratorii – NOS1 și CC16.

Materiale și metode. Grupul populațional a inclus 97 indivizi care nu suferă de astm bronșic sau alte maladii alergice, 90 din ei fiind copii cu vârsta cuprinsă de la 5 la 18 ani (vârsta medie 13,5±0,2 ani) și 7 adulți cu

vârsta mai mare de 18 ani (vârsta medie 40,9±2,7 ani). Toți participanții în studiu au fost evaluați anamnestic, clinic și imunologic pentru a exclude prezența maladiilor alergice și au semnat consimțământul informat de colaborare. După componența etnică grupul a fost omogen și a inclus doar moldoveni. ADN-ul genomic a fost extras din limfocitele sângelui periferic prin metoda standard și aplicarea metodei de polimerizare în lanț (RPL) în colaborare cu Laboratorul de Diagnostic Prenatal al Maladiilor Ereditare și Congenitale al ICȘ Obstetrică și Ginecologie „D. Otto” al AȘM a Federației Ruse (or. Sankt-Petersburg). Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată cu aplicarea programului statistic MS Office Excel 2003 [Microsoft]. Dependența statistică dintre parametrii calitativi ai frecvenței genotipurilor studiate s-a apreciat prin calcularea criteriului *Student*. Veridicitatea modificărilor indicilor a fost estimată prin coeficientul *p*.

Rezultate. Genele care codifică glutatión-S-transferazele (GSTT1, GSTM1, GSTP1 și NAT2) – enzime ale sistemului de detoxifiere a xenobioticelor, sunt cunoscute nu doar pentru rolul lor în metabolizarea substraturilor toxice exogene, ci și pentru faptul că ele dezvoltă activitate peroxidazică și astfel pot determina un mecanism protectiv important împotriva stresului oxidativ [6]. Aceste gene sunt în lista genelor candidate datorită prezenței alelelor funcțional defecuoase, formate prin deleția sau modificarea materialului genetic. Astfel, indivizii purtători de polimorfism pot manifesta metabolizarea „rapidă”, „moderată” sau „lentă” a xenobioticelor și a substraturilor endogene, acest fapt având un rol patogenetic important.

Pentru genele GSTT1 și GSTM1 a fost evaluată frecvența genotipurilor nule – GSTT1 0/0 și GSTM1 0/0, care se formează prin deleția secvențelor genomice și determină reducerea semnificativă a activității enzimatică. Pentru gena GSTP1 au fost studiate două polimorfisme – GSTP1 313 A>G și GSTP1 341 C>T, care rezultă din modificările nucleotidelor în poziția 313 prin transferul acizilor nucleici A↔G (alanina↔guanina)

și în poziția 341 prin transferul acizilor nucleici C↔T (citozina↔timina). Aceste transferuri modifică codonul 105 (Ile105Val) și codonul 114 (Ala114Val) și, respectiv, funcționalitatea enzimei codificate de această genă. Alelele normale ale genei GSTP1 sunt Ile¹⁰⁵ și Ala¹¹⁴, iar alelele minore sunt Val¹⁰⁵ și Val¹¹⁴ pentru polimorfismele Ile105Val și Ala114Val, respectiv. Pentru gena NAT2 au fost investigate trei polimorfisme care determină formarea a patru tipuri de alele – alela normală *4 (wt) și alelele minore „acetilatoare lente”, indicate în ordinea descreșterii funcționalității enzimelor codificate: *5 (481 C>T), *6 (590 G>A) și *7 (857 G>A). În funcție de alelele moștenite, se disting 3 categorii de persoane: acetilatorii rapizi, intermediari și lenți. La aceștia din urmă nivelul de expresie a enzimei NAT2 este redus cu 20%.

Analiza rezultatelor examinării molecular-genetice a grupului populațional general de moldoveni incluși în studiu demonstrează o frecvență mai înaltă a genotipurilor normale ale genelor GST în comparație cu cele funcțional incompetente: pentru gena GSTT1 - 67,0±5,8% subiecți cu genotipul normal GSTT1+ față de 33,0±8,3% cu genotipul nul GSTT1 0/0 (t=3,6; p<0,001); genotipul GSTM1+ a fost cu o ușoară prevalență mai frecvent identificat în comparație cu genotipul nul GSTM1 0/0 (52,6±6,9% față de 47,4±7,4%, respectiv; p>0,05); pentru polimorfismul GSTP1 313 A>G - 45,4±7,5% subiecți cu genotipul normal Ile105Ile față de 9,3±9,7% persoane cu genotipul homozigot nefavorabil Val105Val (t=5,5; p<0,001); pentru polimorfismul GSTP1 341 C>T - genotipul normal Ala114Ala la 72,2±5,4% subiecți față de 27,8±8,6% subiecți purtători ai genotipului heterozigot funcțional

compromis Ala114Val (t=4,9; p<0,001), fig. 1:

Spre deosebire de celelalte gene cu rol de metabolizare a xenobioticelor, gena NAT2 a demonstrat o repartizare inversă a genotipurilor funcționale în comparație cu cele defectuoase, fiind mai frecvent identificate genotipurile „acetilatoare lente” (fig. 2):

Cel mai frecvent au fost identificați acetilatorii lenți (în sumă 59,8±6,4%) în comparație cu 5,2±9,9% indivizi cu genotip normal *4(wt)/*4(wt) (t=9,1; p<0,001) și acetilatorii intermediari (*4(wt)/*5 și *4(wt)/*6) care au constituit 35,1±8,2% față de 5,2±9,9% genotipuri normale (t=5,3; p<0,001). Purtătorii genotipurilor NAT2 funcțional compromise constituie grupul cu susceptibilitate marcantă pentru acțiunea negativă a factorilor mediului ambiant.

Al doilea grup de gene studiate a inclus genele citochinelor proinflamatorii (IL-4, IL-4Rα și TNFα) care sunt implicate în mecanismele de reglare ale procesului inflamator. Inflamația alergică este un tip special de inflamație caracterizată prin hiperproducția de imunoglobulină E (IgE) și eozinofilia tisulară. Limfocitele T au rol reglator principal în cadrul procesului inflamator alergic. Caracteristica inflamatorie primară în astmul bronșic constă în acumularea de limfocite Th CD4+ tip Th₂ și eozinofile în mucoasa căilor aeriene. Profilul citochinic specific limfocitelor Th₂, prin care orchestrează inflamația alergică, include interleuchine (IL-4, IL-13, IL-5 și IL-9, IL-1β), factor de necroză tumorală cu funcții imunoreglatoare (TNF-α), chemochine ș.a. Interleuchina 4 este un factor major pentru reglarea producției de IgE de către limfocitele B și diferențierea optimă a limfocitelor Th₂, în timp ce acțiunea primară a mediatorului TNF-α este îndreptată asupra celulelor

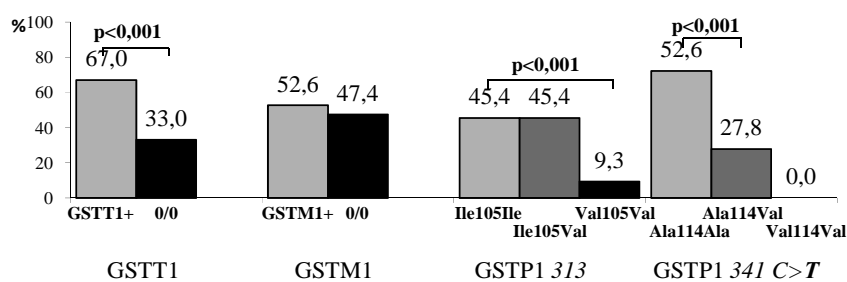


Fig. 1. Frecvența genotipurilor polimorfismelor genelor GSTT1, GSTM1 și GSTP1 în grupul populațional general

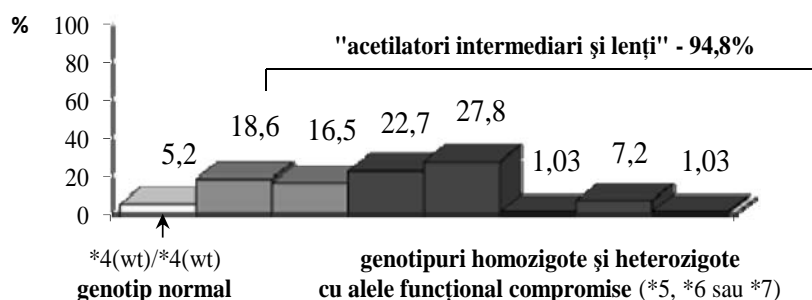


Fig. 2. Frecvența genotipurilor NAT2 în grupul populațional general în funcție de polimorfismele studiate

musculare netede, celulelor epiteliale și endoteliale din bronhiile și rezultă cu formarea de leziuni substanțiale ale epiteliului normal, hiperplazia mușchilor netezi și vasoconstricție. Polimorfismul dialelic condiționat de substituția guaninei (G) prin adenozină (A) în poziția -308 a promotorului genei TNF α este considerat a fi un factor important care influențează rata de transcripție și sinteză proteică a acestui mediator.

A fost studiată frecvența polimorfismelor genelor IL-4 (IL-4 -590 C>T), IL-4R α (IL-4R α Arg551Gln) și TNF α (TNF α -308 G>A) și a alelelor minore, formate în urma mutațiilor genice (T, Arg și A, respectiv). Având în vedere frecvența mică a genotipurilor cu ambele alele minore ale polimorfismelor studiate, am unificat genotipurile cu una sau ambele alele într-un singur grup pentru a fi analizat în comparație cu genotipul normal (fig. 3):

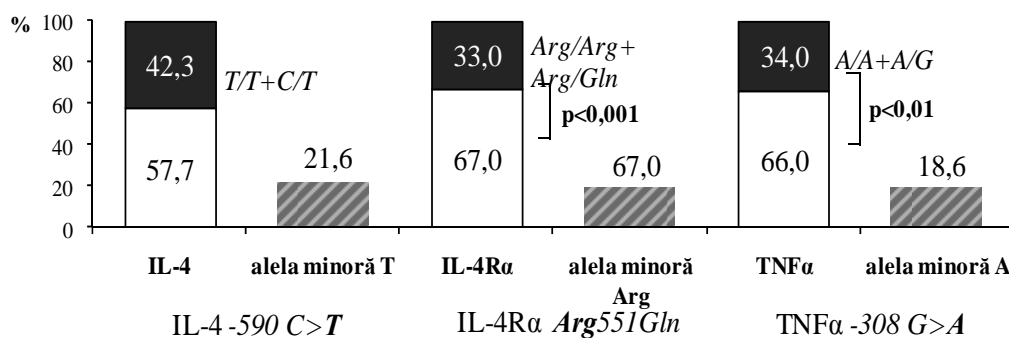


Fig. 3. Frecvența polimorfismelor genelor IL-4, IL-4R α și TNF α în grupul de studiu

Astfel, la persoanele fără simptome sugestive pentru astm bronșic genotipurile cu una sau ambele alele mutante ale genelor IL-4, IL-4R α și TNF α au fost identificate cu o frecvență mai mică față de cele normale: 42,3 \pm 7,72% față de 57,7 \pm 6,6% pentru polimorfismul IL-4 -590 C>T (p>0,05); 33,0 \pm 8,31% față de 67,0 \pm 5,83% pentru polimorfismul IL-4R α Arg551Gln (t=3,56; p<0,001); 34,0 \pm 8,25% vizavi de 66,0 \pm 5,92% pentru polimorfismul TNF α -308 G>A, respectiv (t=3,33; p<0,01). Aceste rezultate indică o frecvență destul de înaltă (la 1/3 din populație) a polimorfismelor studiate, în timp ce studiile efectuate în alte grupuri etnice demonstrează posibilitatea interacțiunii între aceste gene și mediatorii codificați de ele în realizarea atopiei [9, 11].

Pe lângă influențele proinflamatorii determinate de primele două grupuri de gene, prezintă interes cercetarea genelor implicate în asigurarea mecanismelor protective la nivelul căilor aeriene. Cercetările științifice realizate până în prezent au permis o mai bună înțelegere a rolului oxidului de azot (NO) în dezvoltarea atopiei și astmului bronșic [5, 7, 14]. NO deține rolul mediatorului de semnalizare, fiind implicat în reglarea numeroaselor procese biologice, inclusiv a procesului inflamator și a hiperreactivității bronșice. S-a stabilit că majorarea cantității de NO în aerul expirat ca răspuns la inhalarea alergenului este asociată gradului de expresie al manifestărilor clinice ale AB [14]. A fost descrisă și participarea NO în dezvoltarea răspunsului imun în cadrul inflamației alergice. Reglarea procesului de formare a NO este efectuată de enzimele NO-sintaze, două din ele fiind constitutive (NOS1 neuronală și NOS3 endotelială) și una inducibilă (NOS2). Gena NOS1 este localizată pe cromozomul 12 (12q24), iar polimorfismul acestei gene este exprimat prin numărul de repetitivități ale secvenței nucleotidice (AAT)_n în intronul 20 al genei. Aceasta poate determina

variabilitatea de sinteză a NO și constituie esența biologică a susceptibilității pentru dezvoltarea AB. Repartizarea variantelor alelice ale genei NOS1 este bimodală, cea mai mică frecvență având alela cu 12 repetitivități (AAT). De aceea, frecvent alelele studiate sunt cu numărul mai mare sau mai mic de 12 repetitivități AAT.

Un alt mecanism protectiv este asigurat la nivelul bronșioloel terminalilor și respiratorii, unde se găsesc celulele nonciliate (Clara) care secretă un produs proteic și surfactantul pulmonar, iar gena responsabilă de activitatea secretorie a lor se numește CC16 (Clara Cell secretory gene). Aceste celule dețin un rol important imunomodulator și antiinflamator în cadrul inflamației alergice. Proteina CC16 inhibă chemotaxia neutrofilelor și a monocitelor, precum și controlează proliferarea și migrarea fibroblaștilor, concomitent inhibând *in vitro* producerea și activitatea biologică a interferonului γ , având astfel potențial antiinflamator exprimat [2, 8].

Pentru aceste gene au fost studiate polimorfismul cu mai multe și mai puține de 12 repetitivități (AAT) în intronul 20 al genei NOS1 și polimorfismul 38 G>A al genei CC16 (alela minoră A). Rezultatele obținute în grupul de moldoveni „condiționat sănătoși” sunt prezentate în figura 4:

Analizând răspândirea genotipurilor genei NOS1, se observă o frecvență aproape egală a genotipului cu ambele alele <12 (AAT) și a genotipului heterozigot NOS1 <12/>12 (43,3 \pm 7,7% și 40,2 \pm 7,9%, respectiv), și doar în 16,5 \pm 9,3% a fost identificat genotipul homozigot >12/>12. Totodată, rezultatele studiilor rolului genei NOS1 sunt contradictorii. Astfel, Wechsler și colab. (2000) [15] au arătat un nivel redus de FeNO în aerul expirat la pacienții cu genotipul NOS1 >12/>12 și astm bronșic și au concluzionat că acest genotip asigură o evoluție mai favorabilă a maladii cu o intensi-

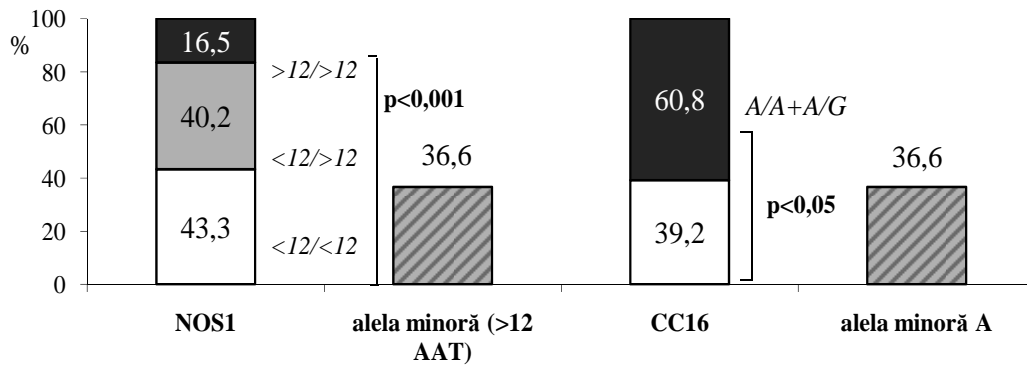


Fig. 4. Frecvența polimorfismelor genelor NOS1 și CC16 în grupul de studiu

tate redusă a procesului inflamator. Alți cercetători au demonstrat asocierea genotipului NOS1 >12/>12 cu dezvoltarea astmului bronșic atopic la copii, însă fără existența unei corelații cu nivelul majorat de IgE seric [1]. Genotipurile genei CC16 cu una sau ambele alele funcțional compromise (CC16 A/A+G/A) au fost identificate la 60,8±6,4% din subiecți, iar genotipul normal în 39,2±7,9% cazuri (t=2,18; p<0,05). Aceste date sunt sugestive pentru risc înalt de dezvoltare a procesului inflamator alergic la nivelul căilor aeriene.

Concluzii:

1. Răspândirea genelor GST la persoanele „condiționat sănătoase”, etnici moldoveni, indică o frecvență înaltă a genotipurilor funcțional compromise (GSTT1 0/0, GSTM1 0/0, GSTP1 Val105Val și Ile105Val) și frecvență semnificativ înaltă a acetilatorilor lenți NAT2. Aceasta denotă capacitățile reduse de detoxifiere ale organismului în populația studiată și o susceptibilitate sporită la acțiunea negativă a factorilor mediului ambiant.

2. Variantele nefavorabile ale genei CC16 au o înaltă răspândire în populația dată, ceea ce denotă un potențial redus de apărare a mucoasei căilor respiratorii la acțiunea agenților lezanți exogeni și predispune la dezvoltarea afecțiunilor tractului respirator.

Bibliografie

1. Ali M, et al. NOS1 polymorphism is associated with atopy but not exhaled nitric oxide levels in healthy children. *Pediatric Allergy and Immunology* 2003; 14(4): 261-5.
2. Broeckaert F, Bernard A. Clara cell secretory protein (CC16): characteristics and perspectives as lung peripheral biomarker. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 469-75.
3. Chelbi H, et al. Association of GST Genes Polymorphisms with Asthma in Tunisian Children. *Mediators of Inflammation* 2007; 1: 1-6.
4. Fryer AA, et al. Polymorphism at the glutathione S-transferase GSTP1 locus. A new marker for bronchial hyper-responsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1437-42.
5. Grasemann H, et al. A neuronal NO synthase (NOS1) gene polymorphism is associated with asthma. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272: 391-4.
6. Hayes J, Strange R. Glutathione S-transferase

polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 2000; 61: 154-66.

7. Iijima H, Tulic MK, Duguet A, et al. NOS 1 is required for allergen-induced expression of NOS 2 in mice. *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 138: 40-50.

8. Laing IA, et al. Association between plasma CC16 levels, the A38G polymorphism, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 124-7.

9. Lee S-G, Kim B-S, Kim J-H, et al. Gene-gene interaction between interleukin-4 and interleukin-4 receptor a in Korean children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1202-1208.

10. Nickel R, et al. Association study of Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) with asthma and bronchial hyper-responsiveness in two German pediatric populations. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 539-41.

11. Risma KA, Wang N, Andrews RP et al. V75R576 IL-4 receptor alpha is associated with allergic asthma and enhanced IL-4 receptor function. *J Immunol* 2002; 169: 1604-10.

12. Romieu I, et al. GSTM1 and GSTP1 and respiratory health in asthmatic children exposed to ozone. *Eur Respir J* 2006; 28: 953-959.

13. Tamer L, et al. Glutathione-S-transferase gene polymorphisms (GSTT1, GSTM1, GSTP1) as increased risk factors for asthma. *Respirology* 2004; 9: 493-8.

14. Wang T-N, et al. The effects of NOS1 gene on asthma and total IgE levels in Taiwanese children, and the interactions with environmental factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 1064-1071.

15. Wechsler ME, Grasemann H, Deykin A, et al. Exhaled Nitric Oxide in Patients with Asthma. Association with NOS1 Genotype. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2043-2047.

16. Zhu S, Chan-Yeung M, Becker AB, Dimich-Ward H, Ferguson AC, Manfreda J, et al. Polymorphisms of the IL-4, TNF-alpha, and Cepsilon3 Ribeta genes and the risk of allergic disorders in at-risk infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1655-9.

17. Баранов В.С., Иващенко Т.Э., Лаврова О.В., и др. Некоторые молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза атопической бронхиальной астмы. *Медицинская генетика* 2008; 10: 3-13.

18. Геппе Н.А., Каганов С.Ю. Национальная программа „Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика и ее реализация”. *Пульмонология* 2002; 1: 38-42.

Angela Drușcă-Cracea, Ninel Revenco
**LE RÔLE DE LA CATALASE ET DE LA CÉRULOPLASMINÉ
DANS LA PATHOGENÈSE DE L'ARTHRITE JUVÉNILE IDIOPATHIQUE**

*Université d'Etat de Médecine et de Pharmacie «Nicolae Testemitanu», Département de pédiatrie
(directeur - professeur Ninel Revenco)*

L'Institut de Recherche en soins de Santé Maternelle et Infantile (directeur scientifique - professeur Petru Stratulat)

SUMMARY

ROLE OF CATALASE AND CERULOPLASMIN IN THE PATHOGENESIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

Key words: juvenile idiopathic arthritis, oxidative stress, antioxidant system.

Introduction. The pathogenesis of juvenile idiopathic arthritis (JIA) is complex, in a permanent study. The oxidative stress has an important part in the perpetuating of inflammatory response. The antioxidant barrier is a complicated system of enzymes, elements and substances that are formed to protect the aerobic organisms against high concentrations of oxygen. A marker of the antioxidant system is catalase. Catalase is an enzyme that breaks down hydrogen peroxide into water and molecular oxygen. Activity of catalase in cells is very important. Another component of the antioxidant system is ceruloplasmin. Ceruloplasmin is a polyfunctional protein, is an extracellular antioxidant enzyme.

Material and methods. 150 children with JIA and 20 real healthy children were included in a randomized study. The study involved 98 boys (65,3%) and 52 girls (34,7%) aged between 18 and 221 months (mean 134,22±4,71 months). Disease duration was from 1,0 month to 198,0 months (mean 36,19±3,22 months). Time addressing the rheumatologist after the onset of disease was from 1,0 month to 72,0 months (mean 6,01±0,86 months). The distribution depending on the clinical form was as follows: oligoarticular form – 61 (40,7%) children, polyarticular form – 59 (39,3%) children, systemic form – 18 (12,0%) children, arthritis with entesitis – 9 (6,0%) children, psoriatic arthritis – 2 (1,3%) children and others arthritis – 1 (0,7%) child. The authors appreciated the indices of the antioxidant system (catalase and ceruloplasmin) at 90 patients with JIA and 20 healthy children.

Results obtained. A low endogenous antioxidant capacity was registered in JIA and the functional parameters of catalase were found much lower at the patients with JIA, compared with the control group. Have noted higher values of catalase in oligoarticular and polyarticular forms versus systemic form ($p < 0,05$). Ceruloplasmin noted a trend towards values in oligoarticular and polyarticular forms compared with the systemic form ($p > 0,05$). The values of catalase were found to be lower for disease duration up to 6 months and higher for disease duration exceeding 24 months. The study of ceruloplasmin showed lower values for disease duration exceeding 24 months compared with disease duration up to 6 months. Catalase and ceruloplasmin were investigated by functional class (FC) after Steinbrocker. We noted higher values of catalase for FC I, II compared with FC III, IV ($p > 0,05$). Research ceruloplasmin determined higher values for FC III, IV and lower values for FC I, II ($p > 0,05$). Catalase and ceruloplasmin were studied by radiological stage after Steinbrocker. Catalase noted practically the same values for radiologicals stages I, II and for radiologicals stages III, IV ($p > 0,05$). Ceruloplasmin had higher values in radiologicals stages III, IV and lower in radiologicals stages I, II ($p > 0,05$).

Conclusions. Endogenous antioxidant capacity is low in JIA, characterized by low levels of catalase and ceruloplasmin. Catalase and ceruloplasmin resulted in much lower values in systemic arthritis compared with oligoarticular and polyarticular forms, reflecting a capacity of endogenous antioxidant protection than lower in systemic arthritis compared with the others variants of JIA. Depending on the duration of the disease, ceruloplasmin showed higher values for disease duration up to 6 months compared with disease duration exceeding 24 months, which shows a higher endogenous antioxidant capacity during early JIA background of an intensity high oxidative processes specific to this stage of the disease. Catalase found lower values for functional classes III, IV by Steinbrocker.

РЕЗЮМЕ

РОЛЬ КАТАЛАЗЫ И ЦЕРУЛОПЛАСМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

Ключевые слова: ювенильный идиопатический артрит, окислительный стресс, антиоксидантная система.

Введение. Патогенез ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) достаточно сложный процесс. Важную роль в сохранении воспалительного процесса имеет окислительный стресс. Антиоксидантный барьер яв-

ляется сложной системой антиоксидантных ферментов, элементов и веществ, которые образуются для защиты аэробных организмов против концентрации кислорода.

Материал и методы. В данное исследование были включены 150 детей с ЮИА и 20 здоровых детей. У 90 больных с ЮИА и 20 здоровых детей была оценена антиоксидантная система (каталаза и церулоплазмин).

Результаты исследования. Был зарегистрирован низкий внутренний антиоксидантный потенциал при ЮИА, уровень каталазы были обнаружены значительно ниже у пациентов с ЮИА по сравнению с контрольной группой. Отмечалось высокие значения каталазы при олигоартикулярном и полиартикулярном вариантах по сравнению с системном варианте ($p < 0,05$). Церулоплазмин не показал статистической разницы, но отметил тенденцию к снижению значения при олигоартикулярном и полиартикулярном вариантах по сравнению с системном варианте ($p > 0,05$). Уровень каталазы был низкий при длительностью заболевания до 6 месяцев и высокий при длительностью заболевания более 24 месяцев. Уровень церулоплазмина был низким при длительностью заболевания более 24 месяцев, по сравнению с длительностью заболевания до 6 месяцев. Был исследован уровень каталазы и церулоплазмина при функциональному классу (ФК) по Штейнброчеру. Таким образом, мы отметили высокие значения каталазы при ФК I, II по сравнению с ФК III, IV ($p > 0,05$). Исследования церулоплазмина определяло более высокие значения при ФК III, IV и более низкие значения при ФК I, II ($p > 0,05$). Уровень каталазы и церулоплазмина был исследован при радиологической стадии по Штейнброчеру. Каталаза отметила практически одинаковые значения при радиологических стадии I, II и радиологических стадии III, IV ($p > 0,05$). Уровень церулоплазмина был выше при радиологических стадии III, IV по сравнению с радиологических стадии I, II ($p > 0,05$).

Выводы. Эндогенный антиоксидантный потенциал низкий при ЮИА и характеризуется низким уровнем каталазы и церулоплазмина. Каталаза и церулоплазмин имеют гораздо более низкие значения при системном варианте по сравнению с олигоартикулярном и полиартикулярном вариантах, что отражает более низкую способность эндогенной антиоксидантной защиты при системном варианте по сравнению с другими вариантами ЮИА. В зависимости от длительности заболевания, церулоплазмин показал более высокие значения при длительности заболевания до 6 месяцев по сравнению с длительностью заболевания более 24 месяцев, что свидетельствует о более высокой эндогенной антиоксидантной защиты в начале ЮИА. Каталаза имеет более низкие значения при функциональных классах III, IV по Штейнброчеру.

REZUMAT

ROLUL CATALAZEI ȘI CERULOPLASMINEI ÎN PATOGENIA ARTRITEI JUVENILE IDIOPATICE

Cuvinte cheie: artrita juvenilă idiopatică, stresul oxidativ, sistemul antioxidant.

Introducere. Artrita juvenilă idiopatică (AJI), conform definiției ILAR (Durban, 1997; revizuire Edmonton, 2001), reprezintă artrita persistentă cu debutul înaintea vârstei de 16 ani și durata de cel puțin 6 săptămâni, fără a se putea stabili o cauză cunoscută a bolii.

Patogenia AJI este complexă, în studiu permanent. Un rol aparte în perpetuarea răspunsului inflamator îl ocupă stresul oxidativ. Natura a amplasat în organism propriul sistem de apărare contra surplusului de RLO. Un antioxidant este un reductor care reacționează cu un oxidant pentru a-l neutraliza. Catalaza reprezintă o enzimă care descompune peroxidul de hidrogen în apă și oxigen molecular. În AJI s-a remarcat nivelul redus al catalazei. O altă componentă a sistemului antioxidant este ceruloplasmina. Ceruloplasmina este dotată cu acțiune enzimatică extracelulară antioxidantă. Reducerea valorilor ceruloplasminei în AJI, ea fiind o parte componentă de bază în cadrul barierei antioxidante, contribuie la creșterea instabilității membranei celulare cu peroxidarea lipidelor membranare și cu majorarea nivelului RLO.

Așadar, bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aerobe împotriva concentrațiilor crescute de oxigen, din care rezultă producerea de RLO distructive.

Material și metode. Studiul clinic randomizat a fost efectuat în secția reumatologie a IMSP ICȘDOSMC în perioada anilor 2008–2010 și a inclus 150 copii cu AJI. În studiu au participat 98 băieți (65,3%) și 52 fetițe (34,7%) cu vârstele cuprinse între 18 și 221 luni (media 134,22±4,71 luni). Din lotul de studiu, la 90 pacienți cu AJI s-a apreciat nivelul catalazei și ceruloplasminei. Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși, cu vârstele cuprinse între 22,0 și 184,0 luni (vârsta medie 113,45±11,11 luni). La toți copiii din grupul de control s-a apreciat nivelul catalazei și ceruloplasminei. Toți acești indici au fost cercetați în Laboratorul de Biochimie al USMF „Nicolae Testemițanu”.

Rezultatele studiului. Catalaza în totalul pe grup a notat valori de la 6,31 până la 66,07 μmol/s.l (media 29,79±2,2 μmol/s.l), iar copiii din grupul de control au avut valori ale catalazei cuprinse între 23,2 și 68,02 μmol/s.l (media 50,41±2,78 μmol/s.l). Catalaza s-a dovedit a avea valori mult mai scăzute la pacienții cu AJI comparativ cu copiii din grupul de control, fapt ce denotă scăderea protecției antioxidante endogene în AJI ($p < 0,001$).

Ceruloplasmina în totalul pe grup a notat valori de la 70,74 până la 482,35 mg/l (media 177,03±7,31 mg/l) comparativ cu copiii din grupul de control, care au avut valori ale ceruloplasminei cuprinse între 65,68 și 301,0 mg/l (media 198,38±17,08 mg/l). Ceruloplasmina la copiii cu AJI are tendință spre scădere comparativ cu copiii din grupul de con-

trol, ceea ce reflectă o barieră antioxidantă endogenă scăzută în AJI ($p > 0,05$).

S-au notat valori mai înalte ale catalazei în forma oligoarticulară ($32,78 \pm 3,6 \mu\text{mol/s.l}$) și forma poliarticulară ($31,83 \pm 3,71 \mu\text{mol/s.l}$) comparativ cu forma sistemică ($20,78 \pm 4,44 \mu\text{mol/s.l}$; $p < 0,05$). Ceruloplasmina a notat o tendință spre scădere a valorilor în forma oligoarticulară ($176,91 \pm 11,72 \text{ mg/l}$) și forma poliarticulară ($174,83 \pm 10,28 \text{ mg/l}$) comparativ cu forma sistemică ($182,72 \pm 24,42 \text{ mg/l}$; $p > 0,05$).

Valorile catalazei s-au dovedit a fi mai mici în cazul duratei bolii până la 6 luni ($26,36 \pm 4,05 \mu\text{mol/s.l}$) și mai mari în cazul duratei bolii peste 24 luni ($31,25 \pm 3,02 \mu\text{mol/s.l}$; $p > 0,05$). Studiul ceruloplasminei a relevat valori mai scăzute în cazul duratei bolii mai mare de 24 luni ($173,27 \pm 9,43 \text{ mg/l}$) comparativ cu durata bolii până la 6 luni ($196,40 \pm 17,91 \text{ mg/l}$; $p > 0,05$).

S-au notat valori mai înalte ale catalazei în cazul clasei funcționale (CF) I, II ($30,97 \pm 2,44 \mu\text{mol/s.l}$) comparativ cu CF III, IV ($25,39 \pm 5,07 \mu\text{mol/s.l}$; $p > 0,05$). Cercetarea ceruloplasminei a determinat valori mai înalte în cazul CF III, IV ($193,1 \pm 19,6 \text{ mg/l}$) și valori mai scăzute în cazul CF I, II ($172,7 \pm 7,63 \text{ mg/l}$; $p > 0,05$).

Catalaza a notat practic aceleași valori în cazul stadiilor radiologice I, II ($29,80 \pm 2,33 \mu\text{mol/s.l}$) și în cazul stadiilor radiologice III, IV ($29,73 \pm 6,52 \mu\text{mol/s.l}$; $p > 0,05$). Ceruloplasmina a avut valori mai înalte în stadiile radiologice III, IV ($206,56 \pm 25,61 \text{ mg/l}$) și mai scăzute în stadiile radiologice I, II ($171,59 \pm 7,18 \text{ mg/l}$; $p > 0,05$).

Concluzii. Capacitatea antioxidantă endogenă în AJI este scăzută, caracterizată prin valori reduse ale catalazei și ceruloplasminei. Catalaza și ceruloplasmina au determinat valori mult mai scăzute în forma sistemică comparativ cu formele poliarticulară și oligoarticulară, ceea ce reflectă o capacitate de protecție antioxidantă endogenă mult mai scăzută în forma sistemică comparativ cu celelalte variante evolutive ale AJI. În funcție de durata bolii, ceruloplasmina a înregistrat valori mai înalte în cazul duratei bolii până la 6 luni comparativ cu durata bolii mai mare de 24 luni, ceea ce denotă o capacitate antioxidantă endogenă mai mare în perioada precoce a AJI pe fundal de o intensitate mai înaltă a proceselor oxidative specifice acestei etape a maladiei. Catalaza a constatat valori mai scăzute în cazul claselor funcționale III, IV după Steinbrocker.

Introduction. L'arthrite juvénile idiopathique (AJI), telle que définie par ILAR (Durban, 1997), représente l'arthrite persistante débutant avant 16 ans et dont la durée est au moins de 6 semaines sans être en mesure d'établir une cause connue de la maladie [12].

La pathogenèse d'AJI est complexe, sous recherche permanente. Un rôle particulier dans la perpétuation de la réponse inflammatoire occupe le stress oxydatif. Dans l'AJI, la production des radicaux libres oxygénés (RLO) dépasse la capacité antioxidantă cellulaire. La nature a placé dans l'organisme un système de défense contre les excès de RLO. Il a été démontré que l'augmentation des niveaux RLO augmente le besoin des antioxydants. Dans l'épuisement de la défense antioxidantă de l'organisme, se produit une accumulation des grandes quantités de RLO, qui induisent un déséquilibre de l'homéostasie interne [10, 11].

Contracarer les actions néfastes de RLO est possible grâce à la présence des systèmes antioxydants endogènes. Un antioxydant est un réducteur qui réagit avec un oxydant pour le neutraliser. Les antioxydants se trouvent dans chaque cellule, sont des molécules qui protègent l'organisme contre les dommages cellulaires causés par les RLO [1].

Un marqueur du système anti-oxydant est la catalase. La catalase est une enzyme qui décompose le peroxyde d'hydrogène en l'eau et en oxygène moléculaire [6, 7]. L'activité de la catalase dans les cellules est très important [8]. Dans l'AJI est noté le faible niveau de la catalase [4]. Ainsi, il n'y a pas le conversion du peroxyde d'hydrogène, qui est un agent oxydant toxique pour les cellules et les tissus, conservés

la synthèse des protéoglycanes dans le cartilage [13].

Une autre composante de l'antioxydant est la céruloplasmine. La céruloplasmine est une protéine polyfonctionnelle qui est produite dans le foie. La céruloplasmine est une enzyme extracellulaire avec une action anti-oxydante et d'autres fonctions biologiques: la participation dans les réactions immunitaires, la prévention de la peroxydation lipidique des membranes cellulaires, la neutralisation des RLO, l'oxydation de divers substrats [5]. Dans l'inflammation est un excès des protéines de l'inflammation d'origine hépatique (la protéine C-réactive, l'haptoglobine, le fibrinogène, la céruloplasmine), des macrophages (la ferritine) et lymphocytaire (les globulines). La détermination des paramètres de l'inflammation sont un indicateur important de l'activité de la maladie et de l'efficacité du traitement [3]. La céruloplasmine est une α -2-globuline contenant le cuivre. La céruloplasmine augmente dans les conditions associées à une inflammation [9]. La réduction des valeurs de la céruloplasmine dans l'AJI contribue à la peroxydation des lipides de la membrane cellulaire et l'augmentation des RLO. Ainsi, la barrière antioxydante est un système complexe des enzymes, des éléments et des substances qui sont formées pour protéger les organismes aérobies de l'oxygène élevée, ce qui entraîne la production de RLO.

L'objectif de l'étude. L'appréciation du rôle de la catalase et de la céruloplasmine dans différents formes cliniques de l'AJI.

Matériel et méthodes. L'étude clinique randomisé a été mené dans le service de rhumatologie de l'Institut de Recherche en soins de Santé Maternelle et Infantile au

cours des années 2008-2010 et a compris 150 enfants atteints d'AJI. Le diagnostic d'AJI a été établi en fonction de la classification ILAR (Durban, 1997). L'étude a impliqué 98 garçons (65,3%) et 52 filles (34,7%) avec l'âge entre 18,0 et 221,0 mois (moyenne 134,22±4,71 mois). La durée de la maladie était de 1,0 mois à 198,0 mois (moyenne 36,19±3,22 mois). Selon la forme clinique, la répartition était suivante: la forme oligoarticulaire - 61 (40,7%) enfants, la forme polyarticulaire - 59 (39,3%) enfants, la forme systémique - 18 (12,0%) enfants, l'arthrite avec entesite - 9 (6,0%) enfants, l'arthrite psoriasique - 2 (1,3%) enfants et d'autres arthrites - 1 (0,7%) enfant. La catalase et la céruloplasmine ont été appréciées aux 90 patients atteints d'AJI. Le groupe témoin était 20 enfants en bonne santé, âgés de 22,0 et 184,0 mois (âge moyen 113,45±11,11 mois). La catalase et la céruloplasmine ont été appréciées chez tous les enfants du groupe témoin. La catalase et la céruloplasmine ont été déterminées dans le Laboratoire de biochimie de l'Université d'Etat de Médecine et de Pharmacie «Nicolae Testemitanu».

Résultats de l'étude. La catalase, chez les patients atteints d'AJI, a noté les valeurs de 6,31 à 66,07 mmol/s.l (moyenne 29,79±2,2 mmol/s.l) et chez les enfants du groupe témoin - les valeurs entre 23,2 et 68,02 mmol/s.l (moyenne 50,41±2,78 mmol/s.l). La catalase, agissant dans la conversion du peroxyde d'hydrogène, qui est un

agent oxydant fort, a été trouvé pour avoir des valeurs significativement plus faibles chez les patients atteints d'AJI par rapport aux enfants du groupe témoin, ce qui indique une baisse de la protection antioxydante endogène dans l'AJI ($p < 0,001$), la figure 1.

La céruloplasmine, chez les patients atteints d'AJI, a noté les valeurs de 70,74 à 482,35 mg/l (moyenne 177,03±7,31 mg/l) par rapport aux enfants du groupe témoin qui ont noté des valeurs de la céruloplasmine entre 65,68 et 301,0 mg/l (moyenne 198,38±17,08 mg/l). La céruloplasmine, est une enzyme avec des propriétés antioxydantes (neutraliser RLO), chez les enfants atteints d'AJI a une tendance à la baisse par rapport aux enfants du groupe témoin, ce qui reflète une faible barrière endogène antioxydante dans l'AJI ($p > 0,05$), la figure 2.

La catalase et la céruloplasmine ont été déterminées en diverses formes cliniques d'AJI. Ainsi, nous avons noté des valeurs plus élevées de la catalase dans la forme oligoarticulaire (32,78±3,6 mmol/s.l) et la forme polyarticulaire (31,83±3,71 mmol/s.l) par rapport à la forme systémique (20,78±4,44 mmol/s.l, $p < 0,05$). La céruloplasmine a noté une tendance de diminution dans la forme oligoarticulaire (176,91±11,72 mg/l) et la forme polyarticulaire (174,83±10,28 mg/l) par rapport à la forme systémique (182,72±24,42 mg/l, $p > 0,05$), le tableau 1.

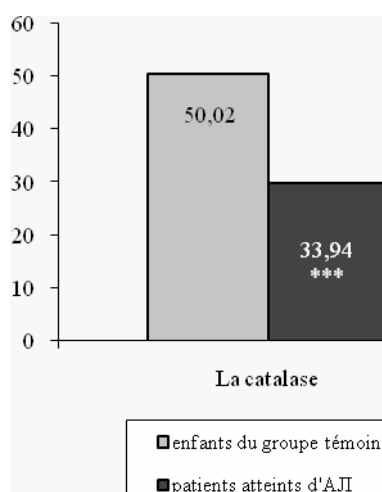


Fig. 1. La catalase chez les enfants étudiés, *** $p < 0,001$.

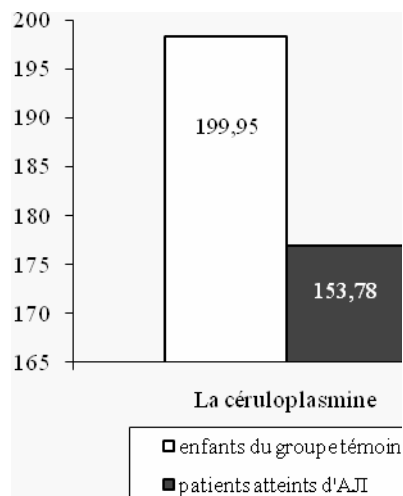


Fig. 2. Les niveaux de la céruloplasmine chez les enfants étudiés, $p > 0,05$.

Le tableau 1

Les niveaux de la catalase et de la céruloplasmine selon l'évolution d'AJI.

	Le groupe témoin (n=20) 1	La forme systémique (n=16) 2	La forme polyarticulaire (n=35) 3	La forme oligoarticulaire (n=34) 4	P 1,2	P 1,3	P 1,4	P 2,3	P 2,4	P 3,4
	M±m	M±m	M±m	M±m						
La catalase, $\mu\text{mol/s.l}$	50,41±2,78	20,78±4,44	31,83±3,71	32,78±3,60	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05
La céruloplasmine, mg/l	198,38±17,08	182,72±24,4	174,83±10,3	176,91±11,7	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Nous avons mené une étude comparative de la catalase et de la céruloplasmine basée sur la durée de la maladie. Les valeurs de la catalase ont été trouvées plus faibles pour la durée de la maladie jusqu'à 6 mois (26,36±4,05 mmol/s.l) et plus élevées pour la durée de la maladie supé-

rieure à 24 mois (31,25±3,02 mmol/s.l), $p > 0,05$. L'étude a montré des valeurs inférieures de la céruloplasmine pour la durée de la maladie supérieure à 24 mois (173,27±9,43 mg/l) par rapport à la durée d'évolution jusqu'à 6 mois (196,40±17,91 mg/l), $p > 0,05$, le tableau 2.

Le tableau 2

Les niveaux de la catalase et de la céruloplasmine selon la durée d'AJI.

	Le groupe témoin (n=20) 1	La durée d'AJI <6 luni (n=21) 2	La durée d'AJI >24 luni (n=51) 3	P 1,2	P 1,3	P 2,3
	M±m	M±m	M±m			
La catalase, $\mu\text{mol/s.l}$	50,41±2,78	26,36±4,05	31,25±3,02	<0,05	<0,05	>0,05
La céruloplasmine, mg/l	198,38±17,08	196,40±17,91	173,27±9,43	>0,05	>0,05	>0,05

La catalase et la céruloplasmine ont été étudiées par la classe fonctionnelle (CF) après Steinbrocker. Ainsi, nous avons noté des valeurs plus élevées de la catalase pour CF I, II (30,97±2,44 mmol/s.l) par rapport à CF III, IV (25,39±5,07 mmol/s.l), $p > 0,05$. La recher-

che de la céruloplasmine a déterminé des valeurs plus élevées pour les CF III, IV (193,1±19,6 mg/l) et des valeurs inférieures pour CF I, II (172,7±7,63 mg/l), $p > 0,05$, le tableau 3.

Le tableau 3

Les niveaux de la catalase et de la céruloplasmine selon la classe fonctionnelle (CF) après Steinbrocker dans l'AJI.

	Le groupe témoin (n=20) 1	CF I, II (n=71) 2	CF III, IV (n=19) 3	P 1,2	P 1,3	P 2,3
	M±m	M±m	M±m			
La catalase, $\mu\text{mol/s.l}$	50,41±2,78	30,97±2,44	25,39±5,07	<0,05	<0,05	>0,05
La céruloplasmine, mg/l	198,38±17,08	172,7±7,63	193,19±19,64	>0,05	>0,05	>0,05

L'étude de la catalase et de la céruloplasmine a été menée selon le stade radiologique (St. R.) après Steinbrocker. La catalase a noté pratiquement les mêmes valeurs pour les stades radiologiques I, II (29,80±2,33 mmol/s.l) et pour les stades radiologiques

III, IV (29,73±6,52 mmol/s.l, $p > 0,05$). La céruloplasmine a eu des valeurs plus élevées dans les stades radiologiques III, IV (206,56±25,61 mg/l) et plus faibles dans les stades radiologiques I, II (171,59±7,18 mg/l), $p > 0,05$, le tableau 4.

Le tableau 4

Les niveaux de la catalase et de la céruloplasmine selon le stade radiologique (St. R.) après Steinbrocker dans l'AJI.

	Le groupe témoin (n=20) 1	St. R. I, II (n=76) 2	St. R. III, IV (n=14) 3	P 1,2	P 1,3	P 2,3
	M±m	M±m	M±m			
La catalase, $\mu\text{mol/s.l}$	50,41±2,78	29,80±2,33	29,73±6,52	<0,05	<0,05	>0,05
La céruloplasmine, mg/l	198,38±17,08	171,59±7,18	206,56±25,61	>0,05	>0,05	>0,05

Discussion L'étude de 20 patients avec AJI et 10 enfants en bonne santé, a déterminé la superoxydismutase (SOD), la catalase, la glutathion-peroxydase et a noté qu'aux patients avec AJI a été réduit le niveau des enzymes antioxydantes. Ainsi, la détermination du niveau des enzymes antioxydantes peut être considéré comme un marqueur de l'évolution d'AJI

[4]. Dans l'étude décrite par M. DeLeo est mentionnée l'augmentation des indices du stress oxydatif et la diminution des niveaux des antioxydants chez les patients avec AJI [2].

Conclusions

1. La capacité antioxydante endogène dans l'AJI est faible, caractérisée par des faibles valeurs de la ca-

talase et de la céruloplasmine.

2. La catalase et la céruloplasmine ont déterminé des faibles valeurs dans la forme systémique par rapport à la forme polyarticulaire et la forme oligoarticulaire, reflétant une capacité de protection antioxydante endogène plus faible dans la forme systémique par rapport à d'autres variantes d'évolution de l'AJI.

3. Selon la durée de la maladie, la céruloplasmine a montré des valeurs plus élevées pour la durée de la maladie jusqu'à 6 mois par rapport à la durée d'évolution supérieure à 24 mois, ce qui montre une capacité antioxydante endogène plus grande au début d'AJI au cours d'une intensité élevée des processus d'oxydation propres à ce stade de la maladie.

4. La catalase a eu des valeurs inférieures pour les classes fonctionnelles III, IV après Steinbrocker.

Bibliographie

- 1. Bjelakovici G., Nicolova D., Glud L. L.** Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. The Cochrane Hepato-Biliary Group, Copenhagen, Denmark, 2007; vol. 297, nr. 8, p. 842-857.
- 2. DeLeo M. E., Traghese A., Passantino M.** Manganese, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and total radical trapping antioxidant capacity in active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 2002; vol. 29, p. 2245-2246.
- 3. Giurgea N., Constantinescu M. I., Stanciu R.** Ceruloplasmin - acute-phase reactant or endogenous antioxidant? The case of cardiovascular disease". *Med. Sci. Monit.*, 2005. vol. 11. nr. 2. p. 48-51.
- 4. Goția S., Popovici I., Hermeziu B.** Antioxidant enzymes levels in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.*, 2001; vol. 105, nr. 3, p. 499-503.
- 5. Guney Turkan, Yildiz Bilal, Altikat Sait** Decreased antioxidant capacity and increased oxidative stress in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Journal of Pediatric Sciences*, 2009. vol. 1. nr. 3. p. 2-6.
- 6. Kalpakcioglu Banu, Şenel Kazim** Glutathione reductase, catalase, glutathione peroxidase, superoxide dismutase and glucose-6-phosphate in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*, 2008. vol. 27. nr. 2. p. 141-145.
- 7. Kirkman H. N., Gaetani G. F.** Mammalian catalase: a venerable enzyme with new mysteries. *Trends Biochem. Sci.*, 2007. vol. 32. p. 44-50.
- 8. Maneesh M., Jjayalekshmi H., Suma T.** Evidence for Oxidative Stress in Osteoarthritis. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2005. vol. 20. nr. 1. p. 129-130.
- 9. Mazumder B., Sampath P., Fox P. L.** Regulation of macrophage ceruloplasmin gene expression: one paradigm of 3'-UTR-mediated translational control. *Mol Cells*, 2005. vol. 20. nr. 2. p. 167-172.
- 10. Ozkan Y., Yardym-Akaydyn S., Sepici A.** Oxidative status in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol.*, 2007; vol. 26, nr. 1, p. 64-68.
- 11. Surapaneni K. M., Venkataramana G.** Status of lipid peroxidation, glutathione, ascorbic acid, vitamin E and antioxidant enzymes in patient with osteoarthritis. *Indian J. Med. Sci.*, 2007; vol. 61, nr. 1, p. 9-14.
- 12. Thomson W., Barrett J. H., Donn R.** Juvenile idiopathic arthritis classified by the ILAR criteria: HLA associations in UK patients. *Rheumatology*, 2002. vol. 41. p. 1183-1189.
- 13. Yudoh K., Nguyen T., Nakamura H.** Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther.*, 2005. vol. 7. nr. 2. p. 380-391.

Dan L. Stewart, Jodi Herron Behr
PAIN AND STRESS IN THE NEONATE

University of Louisville School of Medicine, and Ms Behr is at Kosair Children's Hospital, Louisville, KY.

SUMMARY

DUREREA ȘI STRESUL ÎN RÂNDUL NOU-NĂSCUȚILOR

Asociația Internațională pentru Studiul Durerii a definit în 1979 conceptul de durere ca „un răspuns senzorial și emoțional neplăcut asociat cu vătăările prezente sau potențiale ale țesuturilor, sau descrise în termen de astfel de vătămări”.

Sugarii și feteșii au capacitatea de a percepe durerea. Substraturile neuroanatomic, neurofiziologic și neurochimic pentru perceperea durerii se dezvoltă începând de la mijlocul perioadei de gestație și continuă să se dezvolte în perioada tardivă de gestație și în copilărie.

Reacțiile la durere a sugarilor născuți în termen și prematuri sunt atât fiziologice cât și comportamentale. Expunerea la dureri prelungite sau severe poate crește cazurile morbidității neonatale prin distrugerea celulelor neuronale. Are loc stimularea celulelor neuronale mediată de receptorul N-metil-D-aspartat (NMDA), cu aflux de calciu. Are loc apoptoza neuronală consolidată, potențial din cauza separării materne sau a factorilor de stres metabolic.

Controlul adecvat al durerii poate atenua unele dintre aceste efecte.

Anand și Hickey⁴ descriu schimbările de comportament asociate cu durerea și le-au împărțit în patru categorii generale: reacție motorie simplă, expresii faciale, plânsul și reacțiile complexe de comportament. Severitatea durerii și a efectelor analgezicilor poate fi evaluată la nou-născuți cu ajutorul mijloacelor confirmate. Disponibil în unitatea de terapie intensivă este Profilul durerii la nou-născutul prematur (PIPP), iar în secțiile de îngrijire neonatală: Scorul durerii comportamentale (BPS) sau Nivelul de durere la nou-născuți și sugari (NIPS) pentru a evalua durerea pre- și post-intervențională.

Între anii 1985-1992 KJS Anand și Asociații a publicat literatură radicală care a relevat siguranța relativă a agenților de anestezie și rezultatele bune la copii și adolescenți supuși unei intervenții chirurgicale cu anestezie. După aceste publicații seminale, cercetările în domeniul durerii la nou-născuți, atât clinice, cât și cele științifice de bază, s-au extins.

Recomandările curente ale Academiei Americane de Pediatrie (AAP)

Comitetul asupra fătului și nou-născutului (COFN) a extins ghidul pentru evaluarea și gestionarea durerii și stresului la nou-născuți. Evaluarea ar trebui să urmeze următoarele:

*Îngrijitorii trebuie instruiți pentru a evalua durerea la nou-născuți prin utilizarea de instrumente multidimensionale
Nou-născuții trebuie evaluați în mod curent până/după proceduri*

Folosirea gradației durerii ajută la ghidarea îngrijitorilor în asigurarea unei alienări eficiente a durerii

Principiul trebuie să minimizeze cât mai mult posibil numărul de subminări dureroase în îngrijire

Să utilizeze anestezice topice pentru venipuncție, puncție lombară și picurătoare

Nu se recomandă utilizarea de rutină a picăturilor de morfină, fentanilă sau midazolam la pacienții cronici ventilați

Să folosească zaharoza/glucoza orală și alte metode non-farmacologice de reducere a durerii: aspirația non-nutritivă, îngrijirea stil cangur, întinderea facilitată, înfășurarea și îngrijirea de dezvoltare

Există publicate câteva studii clinice randomizate controlate privind gestionarea durerii la nou-născuți. Studiul NE-OPAIN a evaluat analgezia cu perfuzie de morfină de până la 14 zile la sugarii prematuri ventilați. Dozele de morfină folosite în acest studiu au scăzut semnificativ clinice de durere, dar au fost asociate cu efecte adverse semnificative la sugarii prematuri ventilați. Astfel, studiul ar sugera ca morfina să fie utilizată numai la sugarii normotensivi.

Pentru procedurile minim-invasive: Soluție de zaharoză 24% (0,5-1,5 ml)

Proceduri invazive: Narcotice, inclusiv morfina, fentanila și sedative

Intubația: Fentanilă (1 mcg/kg până la 3 mcg/kg), pentru o procedură; În cazul în care sugarul rămâne intubat și este nevoie de analgezie, se va folosi o perfuzie continuă de fentanilă sau morfină.

Durerea preoperatorie: 1) Sugarii se vor premedica cu fentanilă cu o oră înainte de transferul în sala chirurgicală în cazul în care sunt intubați; altfel, aceasta se va administra la SAU înainte de intubație; 2) Pentru revenire – dacă este necesar, se va folosi naloxon (Narcan 0,1 mg/kg) pentru tratarea sugarilor cu efecte adverse excesive în urma administrării de opoide; poate fi titrat pentru a păstra careva efecte analgezice.

БОЛЬ И СТРЕСС У НОВОРОЖДЕННЫХ

В 1979 г. Международная Ассоциация по изучению боли предложила следующее научное определение: «Боль — это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с текущим или потенциальным тканевым повреждением или описываемое в терминах такого повреждения».

Плод и новорожденные обладают способностью воспринимать боль. Нейроанатомические, нейрофизиологические и нейрохимические структуры, отвечающие за восприятие боли, развиваются, начиная с середины беременности, продолжая развиваться на поздних сроках беременности и в детстве.

Реакция на боль у доношенных и недоношенных детей носят физиологический и поведенческий характер. Длительное воздействие боли, а так же сильной боли, может увеличить случаи заболеваемости новорожденных посредством разрушения нервных клеток. Стимуляция нервных клеток происходит за счет рецепторопосредованного N-метил-D-аспартата (NMDA), а так же за счет притока кальция. Имеет место обширный апоптоз нейронов, вероятно возникающий в связи с отлучением от мамы или метаболическим стрессом.

Адекватный контроль боли может облегчить некоторые из этих эффектов.

Ананд и Хики4 описывают поведенческие изменения, связанные с болью, которые были подразделены ими на четыре основные категории: простая двигательная реакция, мимика, плач и сложные поведенческие реакции. Тяжесть боли и обезболивающего эффекта у детей могут быть оценены с помощью подтвержденных инструментов. В Отделении Интенсивной Терапии в наличии имеется Профиль боли у недоношенных новорожденных (PIPP), а в Отделениях по уходу за новорожденными: Оценка поведенческой боли (BPS), или Уровень боли у новорожденных и грудных детей (NIPS) для оценки боли до и после вмешательств.

Существует несколько опубликованных рандомизированных контролируемых исследований о лечении боли у новорожденных. Исследование NEOPAIN оценивало болеутоляющий эффект инфузий морфина в течение 14 дней у вентилируемых недоношенных новорожденных. Дозы морфина, используемых в данном исследовании, снизили клинические признаки боли, но привели к значительным побочным эффектам у вентилируемых недоношенных детей. Таким образом, исследование показало, что морфин следует использовать только у младенцев с нормальным артериальным давлением.

Despite the fact that the field of neonatology has dramatically reduced infant morbidity and mortality over the past several decades, under-treatment of pain and stress continues. It is estimated that some infants in the neonatal intensive care unit (NICU) experience over 7000 painful procedures before discharge. Humanitarian and scientific principles favor improved management of strategies to prevent pain and stress in the neonate.

The American Academy of Pediatrics (AAP) has published recommendations for the assessment and appropriate treatment of pain. Also, the clinician has many tools for this assessment including an updated N-PASS tool for appropriate evaluation of pain and stress in the neonate. Short-term and long-term sequelae of acute and chronic pain are now validated.

Instruction

The field of neonatology, established in the past several decades, has dramatically reduced infant morbidity and mortality. The performance of frequent and more invasive procedures has been an integral part of this advancement. It is now recognized that both premature and full-term infants experience pain and stress related to these procedures.

Until the 1980s, newborns underwent invasive procedures, including surgery, without administration of analgesic or anesthetic agents administered. The

reasons for the lack of treatment were multifaceted and included the following:

- Immature neonatal brain could not respond in a manner that perceived or localized painful stimuli
- Clinicians assumed that neonates did not experience pain as severely as adults and could not remember the pain
- Misconception stems from the lack of ability to communicate verbally
- Concerns about the potential adverse side effects of analgesic or anesthetic agents overwhelmed the perceived benefit

What Is Pain?

The International Association for the Study of Pain defined pain in 1979 as "an unpleasant sensory and emotional response associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage." Pain is always subjective. This is clearly problematic when considering the preverbal nature of the fetus, neonate, and infant. The inability to communicate verbally has led to this misconception.

Pain perception is dependent on two components. One is a sensory component that is neurophysiologically determined and the other is an emotional component based on affective factors, past experience, and development.

Pain may be described as a process in which the stimulation of peripheral sensory nociceptors produces responses conducted via the spinal cord neurons to sensory areas of the cerebral cortex (Table 1).

Evidence suggests that the density of cutaneous nociceptors in the late fetus and neonate is comparable to or greater than those found in adults.

When did the reality of pain change?

Between 1985-1992, KJS Anand and Associates 1-3 published radical literature that revealed the relative safety of anesthetic agents and improved outcomes of pediatric patients undergoing surgery with anesthesia. After these seminal publications, neonatal pain research, both clinical and basic science, blossomed. Awareness by neonatal practitioners was increased. Presently, assessment and control of pain is part of the Joint Commission's hospital evaluations and must be in place for the hospital to receive accreditation.

Principles of the development of pain perception

It is now recognized that neuroanatomical, neurophysiologic, and neuroendocrine systems of the neonate are sufficiently developed to allow transmission of painful stimuli.

Catecholamine, corticosteroids, growth hormone, and glucagon are developed in the fetus and newborn. During painful stimuli, there is a difference in cerebral blood flow (CBF) with males having increased CBF to both sides of the brain, resulting in them requiring more narcotics and sedatives than females.

A review of the literature indicates that infants, including preterm infants, experience both immediate and long-lasting harmful consequences of structural and physiologic changes associated with exposure to severe or repetitive pain. Exposure to prolonged or severe pain may increase neonatal morbidity by causing neuronal cell death. N-methyl-D- aspartate (NMDA) receptor-mediated neuronal cell stimulation occurs with calcium influx initiating excitotoxic cell death. Enhanced neuronal apoptosis, potentially due to maternal separation or metabolic stressors, occurs. Neonates who have experienced pain during the neonatal period respond differently to subsequent painful events such as immunizations.

Behavioral And Physiologic Response To Pain

Peripheral sensory nociceptors produce responses conducted via the spinal cord neurons to sensory areas of the cerebral cortex. Nerve terminals exist on all body surfaces by 22-29 weeks of gestation and the fetus is capable of sensing painful stimuli. Overlapping terminals create local hyper- excitable networks, which enable even low- threshold stimuli to produce an exaggerated pain response. Physiologic responses include an increase in catecholamine resulting in an increase in HR, BP, and intracranial pressure. These changes occur as early as 23 weeks of gestational age.

Assessment Of Pain

Anand and Hickey⁴ describe the behavioral

Development of cutaneous sensory receptors occurs as follows:

Weeks of Gestation	Location of Receptors
7th Week	Perioral region
11th Week	Face, palm, and soles
15th Week	Trunk, arms, and legs
20th Week	All cutaneous and mucous surfaces

changes associated with pain and divided them into four general categories: simple motor response, facial expressions, crying, and complex behavioral responses. Severity of pain and effects of analgesia can be assessed in the neonate using validated instruments. Newborns are usually not easily comforted when analgesia is needed. The clinician should be aware that a lack of behavioral responses (ie, crying and movement) does not necessarily indicate the absence of pain.

There are a number of validated and reliable scales of pain assessment. Available in the NICU is (1) premature infant pain profile (PIPP), which is based on the facial expression of the infants, along with physiologic measures in the context of gestational age and alertness. Available in the intermediate care or well-baby nurseries are the (2) behavioral pain score (BPS) or the (3) neonatal infant pain scale (NIPS), which is a tool that can be used to assess pre- and post-interventional pain.

Another scale for the assessment of pain in the NICU, which includes changes in vital signs, is the NPASS (Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale).⁵ The scale's reliability and validity was published in 2008 and 2010 for use in prolonged or acute pain. Table 2 contains the most current version shared by the author.

Use Of The NIPS And N-PASS In A Case Scenario In The NICU

This 28 6/7 weeks gestation age female was admitted to the NICU at Kosair Children's

Hospital with diagnoses of prematurity, rule- out sepsis, and respiratory distress syndrome. The baby was intubated and had a nasogastric tube in place when N-PASS scoring began at 24 hours of age. Prior to the N-PASS scoring, the NIPS score was 0. The baby scored a 1 on the Pain Scale of the N-PASS and a 5 score on the Sedation Scale even though the infant had not received medications for sedation.

If the blood culture had been positive, this could have been a contributing factor to the decreased reaction to stimuli which was seen in this patient. According to Hummel,⁶ a sedation score when sedation medication has not been given could be a potential sign of prolonged pain or stress to the infant. During this same time frame the pain score from the NIPS

Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale

Assessment Criteria	Sedation		Sedation/Pain	Pain / Agitation	
	-2	-1	0/0	1	2
Crying Irritability	No cry with painful stimuli	Moans or cries minimally with painful stimuli	No sedation/ No pain signs	Irritable or crying at intervals Consolable	High-pitched or silent-continuous cry Inconsolable
Behavior State	No arousal to any stimuli No spontaneous movement	Arouses minimally to stimuli Little spontaneous movement	No sedation/ No pain signs	Restless, squirming Awakens frequently	Arching, kicking Constantly awake or Arouses minimally / no movement (not sedated)
Facial Expression	Mouth is lax No expression	Minimal expression with stimuli	No sedation/ No pain signs	Any pain expression intermittent	Any pain expression continual
Extremities Tone	No grasp reflex Flaccid tone	Weak grasp reflex ↓ muscle tone	No sedation/ No pain signs	Intermittent clenched toes, fists or finger splay Body is not tense	Continual clenched toes, fists, or finger splay Body is tense
Vital Signs HR, RR, BP, SaO ₂	No variability with stimuli Hypoventilation or apnea	< 10% variability from baseline with stimuli	No sedation/ No pain signs	↑ 10-20% from baseline SaO ₂ 76-85% with stimulation - quick ↑	↑ > 20% from baseline SaO ₂ < 75% with stimulation - slow ↑ Out of sync/fighting vent

scale was 0. Therefore, this is a scenario where a premature infant may have been exhibiting signs of pain through decreased movement from stimulation. The prolonged stress could potentially have been related to overstimulation and/or intubation.

Three days later, the same baby was again scored using the N-PASS and NIPS. The baby had been extubated to 5 cms of Bubble CPAP (continuous positive airway pressure) and had an orogastric tube. The N-PASS scores were between 2 and 4 while the NIPS was 0. The baby did not exhibit signs for a sedation score to be used at this time.

The score of 4 was treated with a repositioning and decreasing stimulation in the environment, which decreased the N-PASS score to 2. According to Hummel (2009), a score of 3 or below is the goal after an intervention. The only signs of pain that were exhibited were clenched toes, fists, or finger splay and 1 point was added for prematurity.

Current American Academy Of Pediatrics (AAP) Recommendations

The Committee on the Fetus and Newborn (COFN) expanded guidelines for assessment and management of pain and stress in the newborn. The assessment should follow the following guidelines:

- The caregivers should be trained to assess neonates for pain using multidimensional tools

Assessment of Sedation

- Sedation is scored in addition to pain for each behavioral and physiological criteria to assess the infant's response to stimuli

- Sedation does not need to be assessed/scored with every pain assessment/score
- Sedation is scored from 0 → -2 for each behavioral and physiological criteria, then summed and noted as a negative score (0 → -10)
 - A score of 0 is given if the infant has no signs of sedation, does not under-react
- Desired levels of sedation vary according to the situation
 - "Deep sedation" → goal score of -10 to -5
 - "Light sedation" → goal score of -5 to -2
 - Deep sedation is not recommended unless an infant is receiving ventilatory support, related to the high potential for hypoventilation and apnea
- A negative score without the administration of opioids/ sedatives may indicate:
 - The premature infant's response to prolonged or persistent pain/stress
 - Neurologic depression, sepsis, or other pathology

Paralysis/Neuromuscular blockade

- It is impossible to behaviorally evaluate a paralyzed infant for pain
- Increases in heart rate and blood pressure at rest or with stimulation may be the only indicator of a need for more analgesia
- Analgesics should be administered continuously by drip or around-the-clock dosing
 - Higher, more frequent doses may be required if the infant is post-op, has a chest

tube, or other pathology (such as NEC) that would normally cause pain

- Opioid doses should be increased by 10% every 3-5 days as tolerance will occur without symptoms of inadequate analgesia

Premature Pain Assessment

+ 1 if <30 weeks gestation / corrected age

Assessment of Pain/Agitation

- Pain assessment is the fifth vital sign - assessment for pain should be included in every vital sign assessment
- Pain is scored from 0→+2 for each behavioral and physiological criteria, then summed
 - Points are added to the premature infant's pain score based on the gestational age to compensate for the limited ability to behaviorally communicate pain
 - Total pain score is documented as a positive number (0 → +11)
- Treatment/interventions are suggested for scores > 3
 - Interventions for known pain/painful stimuli are indicated before the score reaches 3
- The goal of pain treatment/intervention is a score < 3
- More frequent pain assessment indications
 - Indwelling tubes or lines which may cause pain, especially with movement (e.g. chest tubes) → at least every 2-4 hours
 - Receiving analgesics and/or sedatives → at least every 2-4 hours
 - 30-60 minutes after an analgesic is given for pain behaviors to assess response to medication
 - Post-operative → at least every 2 hours for 24-48 hours, then every 4 hours until off medications

Scoring Criteria

Crying / Irritability

-2 → No response to painful stimuli

- * No cry with needle sticks
- * No reaction to ETT or nares suctioning
- * No response to care giving

-1 → Moans, sighs, or cries (audible or silent) minimally to painful stimuli, e.g. needle sticks, ETT or nares suctioning, care giving

0 → No sedation signs or No pain/agitation signs

+ 1 → Infant is irritable/crying at intervals - but can be consoled

- * If intubated - intermittent silent cry

+2 → Any of the following

- * Cry is high-pitched
- * Infant cries inconsolably
- * If intubated - silent continuous cry

Behavior / State

-2 → Does not arouse or react to any stimuli:

- * Eyes continually shut or open

- * No spontaneous movement

-1 → Little spontaneous movement, arouses briefly and/or minimally to any stimuli

- * Opens eyes briefly
- * Reacts to suctioning
- * Withdraws to pain

0 → No sedation signs or No pain/agitation signs

+ 1 → Any of the following

- * Restless, squirming
- * Awakens frequently/easily with minimal or no stimuli

+2 → Any of the following

- * Kicking
- * Arching
- * Constantly awake
- * No movement or minimal arousal with stimulation (not sedated, inappropriate for gestational age or clinical situation)

Extremities / Tone

-2 → Any of the following

- * No palmar or planter grasp can be elicited
- * Flaccid tone

-1 → Any of the following

- * Weak palmar or planter grasp can be elicited
- * Decreased tone

0 → No sedation signs or No pain/agitation signs

+ 1 → Intermittent (<30 seconds duration) observation of toes and/or hands as clenched or fingers splayed

- * Body is nontense

+2 → Any of the following

* Frequent (>30 seconds duration) observation of toes and/or hands as clenched, or fingers splayed

- * Body is tense/stiff

Vital Signs: HR, BP, RR, & O2 Saturations

-2 → Any of the following

- * No variability in vital signs with stimuli
- * Hypoventilation
- * Apnea
- * Ventilated infant - no spontaneous respiratory effort

-1 → Vital signs show little variability with stimuli - less than 10% from baseline

0 → No sedation signs or No pain/agitation signs

+ 1 → Any of the following

- * HR, RR, and/or BP are 10-20% above baseline
- * With care/stimuli infant desaturates minimally to moderately (SaO₂ 76-85%) and recovers quickly (within 2 minutes)

+2 → Any of the following

- * HR, RR, and/or BP are > 20% above baseline
- * With care/stimuli infant desaturates severely (SaO₂ < 75%) and recovers slowly (> 2 minutes)
- * Out of sync/fighting ventilator

Facial Expression

-2 → Any of the following

- * Mouth is lax

- * Drooling
- * No facial expression at rest or with stimuli
- 1 → Minimal facial expression with stimuli
- 0 → No sedation signs or No pain/agitation signs
- + 1 → Any pain face expression observed intermittently
- +2 → Any pain face expression is continual

- Neonates should be routinely assessed before/after procedures
- Use of pain scale helps to guide caregivers in the provision of effective pain relief
- Principle should be minimizing the number of painful disruptions in care as much as possible
- Use topical anesthetics for venipuncture, lumbar puncture, and IV placement
- Routine use of drips of morphine, fentanyl, or midazolam in chronically ventilated patients is not recommended
- Use oral sucrose/glucose and other non-pharmacologic pain reduction methods: nonnutritive sucking, kangaroo care, facilitated tuck, swaddling, and developmental care

Major Surgery

- All hospitals should have established protocols for pain management including perioperative period
- Sufficient anesthesia should be provided to prevent intra-operative pain and stress to decrease post-op analgesic requirements
- Use of a pain scale post-op
- Opioids should be used (regional anesthesia)
- Consider acetaminophen if >28 weeks
- Chest tube placement and removal
- Local anesthetic used for skin infiltration
- Retinal surgery
- Peripheral central line placement
- Peripheral arterial line placement
- Retinal examination (questionable)

Treatment Of Pain

There are few published randomized controlled trials (RCTs) of pain management in the neonate. One such trial was the NEOPAIN trial which evaluated analgesia with morphine infusion up to 14 days in ventilated preterm infants. Overall, pre-emptive morphine infusions did not reduce the primary composite of neonatal death, severe intraventricular hemorrhage (IVH), or periventricular leukomalacia (PVL) in ventilated preterm infants. The post-hoc analysis did show an increase in severe IVH in the subgroup of 27-29 weeks GA, and an increased rate in the composite in those who received intermittent boluses of open-label morphine. It appears that the

adverse outcomes were in those infants who were hypotensive before the drug infusion was initiated.

The morphine doses used in this study decreased clinical signs of pain but were associated with significant adverse effects in ventilated preterm infants.



Facial expression of physical distress and pain in the infant

Therefore, this study would suggest that morphine be used only in infants who are normotensive.⁷

For minimally-invasive procedures:

- Sucrose 24% solution (0.5 -1.5 ml)

Invasive procedures:

- Narcotics including morphine, fentanyl and sedatives

Intubation:

- Fentanyl (1 mcg/kg to 3 mcg/kg) for the procedure
- If the infant remains intubated and analgesia is needed, then use a continuous infusion of fentanyl or morphine

Preoperative pain:

- Premedicate infants with fentanyl one hour before transferring to the surgical suite if intubated; otherwise, give in the OR just before intubation
- Reversal—if required, naloxone (Narcan 0.1 mg/kg) is used to treat infants who have excessive side effects of opioids; may be titrated to keep some of the analgesic effect

References:

1. Anand KJS, et al. Does halothane anesthesia decrease the metabolic and endocrine stress responses of newborn infants undergoing operation? *BrMedJ*. 1988;296:668.
2. Anand KJS, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine effects of surgical ligation of patent ductus arteriosus in the human preterm neonate: are there implications for further improvement of postoperative outcome? *ModProblPaediatr*. 1985;12:123.
3. Anand KJS, et al: Randomized trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987;1:62.
4. Anand KJS, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med*. 1992;326:1.
5. Hummel P, Van Dijk M. Pain assessment: current status and challenges. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006 Aug 11;(4):237-245. Epub 2006 Apr 27. Review.
6. Hummel, P. N-PASS: Neonatal Pain, Agitation, and Sedation Scale. 2009. Retrieved from www.n-pass.com.
7. Anand KJ, Hall RW, Desai N, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN Trial Investigators Group. *Lancet*. 2004 May 22;363(9422):1673-1682.

Victoria Sacara

GENETIC ANALYSIS OF DYSTROPHIN GENE IN AFFECTED MALES AND FEMALES CARRIERS WITH DUCHENNE/BECKER MUSCULAR DYSTROPHY IN REPUBLIC OF MOLDOVA BETWEEN 1992 AND 2012.

*National Centre of Reproductive Health and Medical Genetics
(Director- prof. univ., dr.hab.med. V. Mosin)*

SUMMARY

ANALIZA GENETICĂ A GENEI DISTROFINEI LA BĂRBAȚII BOLNAVI ȘI FEMEILE PURTĂTOARE CU DISTROFIE MUSCULARĂ DUCHENNE/BECKER ÎN REPUBLICA MOLDOVA (1992 – 2012)

Cuvinte cheie: distrofie musculară Duchenne/Becker, gena distrofinei, multiplex PCR, site-urilor polimorfe, statutul de purtător

Introducere. În cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală s-a efectuat analiza mutațiilor în gena distrofinei, folosind multiplex PCR, a probelor colectate în perioada 1992-2012. Acest studiu a inclus 206 familii cu risc pentru distrofia musculară Duchenne/Becker (DMD/BMD), necesitând consultație medico-genetică. Analiza ADN a fost efectuată la familiile cu cel puțin un copil bolnav de DMD sau la rudele apropiate ale acestuia.

Material și metode. Studiul molecular a fost efectuat la 190 bolnavi DMD/BMD prin multiplex PCR, cu seturi de primeri specifici care favorizează amplificarea a 20 exoni diferiți, și prin metoda analizei site-urilor polimorfe RFLP: pERT87-8/Tag1, pERT87-15/BamHI, 16intron/Tag1.

Rezultate. Efectuarea amplificării „Multiplex” a genei distrofinei a permis identificarea a 81,5% din pacienți cu deleții în genă. Cea mai frecventă regiune supusă ruperii a fost intronul 44. Cu o frecvență înaltă a fost identificată deleția exonului 48 (14%), exonului 45 (17%), exonului 47 (10%) și a exonului 50 (10%). Din cele 206 familii cu risc înalt de DMD/BMD 198 au fost găsite informative cel puțin după un site polimorfic pentru analiza ADN. Statutul de purtător a fost confirmat la 81 % femei înrudite și infirmat la 17% din ele (nivelul de încredere de 90-95%). La 2% din femei a fost imposibil de stabilit statutul de purtător, familiile fiind neinformative. Șase pacienți cu DMD/BMD au fost diagnosticați prenatal prin analiza directă a delețiilor sau prin testul RFLP.

Concluzii. Aplicarea ambelor metode de testare molecular genetică au asigurat detectarea a cca 94% de cazuri informative. Diferențele în frecvența delețiilor exonilor implicați împreună cu instabilitatea regiunilor genei distrofinei observate, în comparație cu cele observate anterior în alte studii, probabil că sunt specifice populației Republicii Moldova. Variațiile interpopulaționale respective în pattern-urile delețiilor genei distrofinei sunt discutate.

РЕЗЮМЕ

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ГЕНА ДИСТРОФИНА У БОЛЬНЫХ МИОДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА/БЕККЕРА МАЛЬЧИКОВ И У ЖЕНЩИН НОСИТЕЛЬНИЦ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА ЗА ПЕРИОД С 1992-2012 ГГ.

Ключевые слова: Миодистрофия Дюшенна, ген дистрофина, мультиплексная ПЦР, полиморфные сайты, носительство.

Введение. В Национальном Центре Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики был проведен анализ мутаций гена дистрофина, используя мультиплексную ПЦР. В исследование вошли 206 семей высокого риска Миодистрофии Дюшенна/Беккера, прошедшие медико-генетическое консультирование в Национальном Центре Репродуктивного здоровья и медицинской генетики (Республика Молдова) с 1992 по 2012 годы. ДНК анализ был проведен в семьях с минимум одним больным мальчиком или у его ближайших родственников

Материал и методы. Прямой поиск протяженных делеций гена дистрофина проводился методом мультиплексной ПЦР (МПЦР) у 190 больных мальчиков МДД/Б со специфичными олигопраймерами на 20 экзонах. Косвенная ДНК диагностика проводилась с использованием внутригенных полиморфных сайтов pERT87-8/Tag1, pERT87-15/BamHI, 16intron/Tag1.

Результаты исследования. Методом МПЦР в 81,5% случаев в гене DMD у больных были обнаружены протяженные делеции, захватывающие от одного до нескольких соседних экзонов. Так, чаще всего точка разрыва делеций наблюдается в интроне 44. Высокая частота делеций наблюдается у экзона 48 (14%), экзона

45 (17%), экзона 47 (10%) и экзона 50 (10%). Из 206 семей высокого риска МДД/Б 198 семей были информативны хотябы по одному полиморфному варианту. для проведения косвенной диагностики. Гетерозиготное носительство было установлено у 81 % женщин родственниц и отклонено у 17% (с вероятностью 90-95%). В 2% случае было невозможно установить носительство из-за неинформативности семьи. В шести случаях был установлен диагноз МДД пренатально посредством прямого поиска делеций или методом ПДРФ.

Выводы. Применение этих двух методов молекулярной генетики позволяет повысить информативность семьи до 94% Установленные различия в частотах делеционных экзонов, анализ нестабильных районов гена дистрофина и сравнение полученных результатов с данными исследований проведенных в других странах позволяет говорить о популяционной особенности паттерна делеций в Республике Молдова. Обсуждены межпопуляционные варианты паттерна делеций гена дистрофина.

Introduction. Duchenne muscular dystrophy (DMD) is a severe X-linked recessive neuromuscular disorder which primarily affects the muscle. DMD is among the most common human genetic disease, occurring approximately once in every 3.500 male births by Emery A.E. in 1987. In contrast to the mild allelic Becker muscular dystrophy (BMD), DMD is progressive and, usually, results in death during the second decade of life. Normally the DMD males are diagnosed at age of about 4 years, based on elevated serum concentration of creatine kinase (CK) and characteristic myopathy upon histological analysis of muscle biopsy. The prognosis for the children is poor with progressive muscle-wasting, resulting in loss of ambulation by 11 years of age. The ensuing muscle-wasting affects all muscle groups and results in respiratory failure by the third decade of life.[3,4]

The first evidence that further defined the location of the DMD gene came in the late 1970's and early 1980's when rare females who were each balanced X-autosome translocation carriers described by Boyd et al. in 1986. In each instance, the breakpoint on the human X stick to one tense in the dark Xp21 band of the short arm region of the gene and the entire cDNA was cloned by Monaco in 1985; Ray in 1985 and Roema et al. in 1987, 1988. Construction of a long-range restriction map of Xp21 implied that the chromosomal mutation of DMD patients was distributed over a locus of 2.3 megabases in size by Iove D.K., Davies K.E., 1989. This exceptionally large gene size (appr. 0.1% of the total genome) could, by itself, account for the high incidence of DMD [5].

Chromosomal clones from the DMD locus identified as conserved exons by interspecies comparison, have been used to screen cDNA libraries [4]. The mRNA transcript of 14 kb encompasses more than 65 exons and contains a single large reading frame of 3685 aminoacids in length corresponding to a protein of 474 kDa, was named dystrophin [3,5]. The majority (65%-70%) of all DMD mutations are partial gene deletions, leading to the severe form of the disease, to the production of a truncated and, presumably, unstable dystrophin molecule by Monaco A. P. in 1989.

It is also well established that the distribution of the deletions across the gene region is not random with the two most vulnerable "hot spot" regions found at the 5'-terminus and in the distal half of the central rod domain [6].

The method of choice in Moldova for DMD/BMD diagnosis is multiplex PCR which target about 12 to 17 exons of the DMD gene to look for whole exon deletions [11,12]. Multiplex PCR is mostly qualitative or quantitative and serves for the exons in the hotspot regions [1,6,7].

We describe here the results of a molecular study in 206 families with DMD/B from Moldova including carrier detection and 20 PD cases since January 1992, following requests of prenatal diagnosis in pregnant women from high risk group for birth child with DMD.

Materials and methods. Since January 1992, 206 families with increased risk of DMD appearance in offspring required medico-genetic counselling at the National Centre of Medical Genetics, Chisinau, Republic of Moldova. Most of these families were Moldavian by origin. Nearly 188 families manifested sporadic cases of DMD/BMD, while genetically proved (multiple affected individuals) DMD/BMD families represented a minor fraction (18 out of 206). All families passed clinical neurological, biochemical (CK-NAC, CK-MB, LDH, AlAt, AsAt) analyses, EMG. The diagnosis and degree of physical disability was put by the criterion suggested by World Association Muscular Dystrophy (WAMDA) [10]. DNA analysis has been suggested to the families with at least one affected child or with an affected close male relatives, especially of the woman at risk of being a DMD/BMD carrier.

Genomic DNA samples were extracted by standard methods from blood cells (Phenol-chloroform extraction) and standard protocol (Flexi Gene DNA Handbook, Quiagen). The chorion villus samples (CVS) were taken by the transabdominal route under ultrasonic guidance at an average gestational age of 10-13 weeks. Transabdominal placentocentesis with concomitant amniocentesis and withdrawal of about 25-30 ml of amniotic fluid was performed between 16-18 weeks

of gestation. Multiplex PCR with DNA extracted from peripheral blood samples, CVS or fresh amniocytes were performed for deletion detection in both post- and prenatal studies. Twenty different exons of DMD gene were tested in patients DNA (3, 6, 4, 8, 9, 13, 17, 19, 42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 60).

Oligo-sequences corresponded to original sets of primers, as introduced by Beggs et al. (1990), Abbs (1991), Ashton EJ(2008) [1,6,17]. The genomic DNA samples were amplified on thermal cycler PHC-1A (London) or/and Eppendorf Mastercycler pro (Germany) with DNA polymerase ("Promega", USA).

Studied polymorphic sites included pERT 87-85/TagI, 16intron/TagI and pERT/87-15 /BamHI. The

PCR technique has been applied for pERT 87-85/TagI, pERT/87-15 /BamHI with oligoprimers sequences suggested by Roberts et al. (1989) [8].

Then, samples were put to electrophoresis in 5%-7.5% polyacrylamide gel.

Written informed consent for genetic study was obtained from each patient and participant.

Results and discussion. Pedigree details of 190 males, clinically diagnosed as DMD/BMD, tested for DMD gene mutations, were available for all cases, of which 9% had family history of DMD. There was detected a large spectrum of mutations picked up in our study using the methods of mPCR (tab. 1).

Table 1.

Consolidation of all mutations identified in this study

Size of deletion	Independent cases (N=155)	Exon deleted	Fragment deleted
1 exon (n=72)	4	DEL EX 3	c.94-?_186+?del
	3	DEL EX 6	c.358-?_530+?del
	2	DEL EX 8	c.650-?_831+?del
	2	DEL EX 13	c.1483-?_1602+?del
	2	DEL EX 19	c.2293-?_2380+?del
	9	DEL EX 43	c.6118-?_6290+?del
	4	DEL EX 44	c.6291-?_6438+?del
	12	DEL EX 45	c.6439-?_6614+?del
	5	DEL EX 47	c.6763-?_6912+?del
	18	DEL EX 48	c.6913-?_7098+?del
	4	DEL EX 50	c.7201-?_7309+?del
	2	DEL EX 52	c.7543-?_7660+?del
	5	DEL EX 53	c.7661-?_7872+?del
2 exons (n=17)	1	DEL EX 3-4	c.94-?_264+?del
	2	DEL EX 43-44	c.6188-?_6438+?del
	1	DEL EX 44, 53	c.6291-?_6438+?del& c.7661-?_7872+?del
	7	DEL EX 47-48	c.6763-?_7098+?del
	2	DEL EX 49-50	c.7099-?_7309+?del
	1	DEL EX 50-51	c.7201-?_7542+?del
	3	DEL EX 52-53	c.7543-?_7872+?del
3 exons (n=23)	2	DEL EX 6-8	c.358-?_831+?del
	2	DEL EX 43-45	c.6118-?_6614+?del
	8	DEL EX 45-47	c.6439-?_6912+?del
	5	DEL EX 48-50	c.6913-?_7309+?del
	2	DEL EX 48,50,52	?
	3	DEL EX 50-52	c.7201-?_7660+?del
	1	DEL EX 51-53	c.7310-?_7542+?del
4 exons (n=12)	1	DEL EX 3-6	c.94-?_530+?del
	3	DEL EX 48-51	c.6913-?_7542+?del
	4	DEL EX 47-50	c.6763-?_7309+?del
	4	DEL EX 45-48	c.6439-?_7098+?del
5 exons (n=6)	1	DEL EX 45-49	c.6439-?_7200+?del
	3	DEL EX 47-51	c.6763-?_7542+?del
	2	DEL EX 48-52	c.6913-?_7660+?del
6 exons (n=10)	1	DEL EX 3-8	c.94-?_831+?del
	2	DEL EX 8-13	c.650-?_1602+?del
	6	DEL EX 45-50	c.6439-?_7309+?del
	1	DEL EX 47-52	c.6763-?_7660+?del

7 exons (n=4)	1	DEL EX 48-53	c.6913-?_7872+?del
	1	DEL EX 13-19	c.1483-?_2380+?del
	2	DEL EX 45-51	c.6439-?_7542+?del
9 exons (n=1)	1	DEL EX 44-52	c.6291-?_7660+?del
10 exons (n=1)	1	DEL EX 44-53	c.6291-?_7872+?del
16 exons (n=1)	1	DEL EX 45-60	c.6439-?_9084+?del
17 exons (n=2)	2	DEL EX 3-19	c.94-?_2380+?del
Double deletion (n=6)			
2 exons (n=3)	1	DEL EX 8&45	c.650-?_831+?del & c.6439-? ?_6614+?del
	1	DEL EX 19&43	c.2293-?_2380+?del & c.6118-? ?_6290+?del
	1	DEL EX 8 &48	c.650-?_831+?del & c.6913-? ?_7098+?del
3 exons (n=1)	1	DEL EX 43-44 & 51	c.6188-?_6438+?del& c.7310-? ?_7659+?del
4 exons (n=2)	1	DEL EX 3&50-52	c94-?_186+?del& c.7201-?_7660+?del
	1	DEL EX 43-45 & 50	c.6118-?_6614+?del& c.7201-? ?_7309+?del

Deletion detection

mPCR used in this study amplified 2 sets for ten exon-specific sequences in the normal dystrophin gene (Fig 1). Multiplex PCR was able to pick up deletions in 155 cases, which accounted for 81,5 per cent of all cases. The deletions are nonrandomly distributed and occur primarily in the central rod domain (66,5%) and less frequently near the 5' end (15,5%) and 3' end (14,2%) of the gene. In 3,8 % of identified deletions there were complex rearrangements involving two separate regions of the DMD gene (5' & central, central & 3' and 3' & 5')

The commonest breaking point was intron 44. The most frequently deleted were exon 48 (14%), exon 45 - 10,17%, exon 47 - 10% and exon 50 - 10 per cent of all detected deletions (Fig.2)

Southern blot analysis with cDNA probes identifies deletions in about 65% of all DMD patients (Koenig et al., 1988). The multiplex reactions of Chamberlain et al. and Beggs et al. would together detect 94,5% of these deletions (S. Abbs et al., 1991). There were reg-

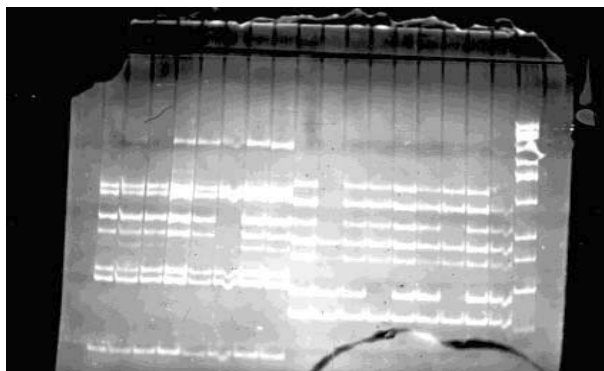


Figure 1. Analysis of the dystrophin gene by multiplex PCR using DNA from Moldova DMD patients. (The primers sets of Chamberlain et al. and of Beggs et al)

istered exons deletions in only 81,5% of our patients (155 out of 190). Thus, the efficiency of deletion recovery in our study seems to be less than might be expected from other studies (Beggs et al.,1990; Abbs et al., 1991), but correspondent to data from Italian surveys - 78% (Politano L.,1998), French surveys - 68% (Claustres M.,1991), Hungarian surveys 73%, (Herczegfalvi A., 1999), Canadian surveys 73% deletions and 12% duplication (Stockley et al., 2006) [14].

Moreover, according to present data, the number of deletions in the central region of DMD gene is four times more than in the 5'-end region (103 and 24, respectively). These data differs substantially from the ratio 3.5:1, known from collaborative data (Beggs et al., 1990b; Abbs et al.,1991), are similar to data from Russia (Baranov V.S. et al.,1993) and data from Spanish DMD families research (H. Kruyer et al., 1994).

It should be mentioned that exon 45 deletions account of almost 10,17% of all deletions detected in the present study. This figure higher than the frequency of the same exon deletions reported by Baranov V.S. et al., 1993 and coincide with data from Spanish DMD families research (H. Kruyer et al., 1994). But, in Indian DMD cases the most frequently deleted exons were exon 49 and exon 50 [9].

A significant proportion (3,8%) of deletions extending across both 'hot spot' regions is another unusual finding of this study. All these deletions were encountered in the patients with the most severe forms of DMD. All these types of deletions are described for the first time. We found the same data established double deletion in one patient and double duplications (n=2) in Indian DMD cases [9]. All these samples will be further tested by MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification) for conformation.

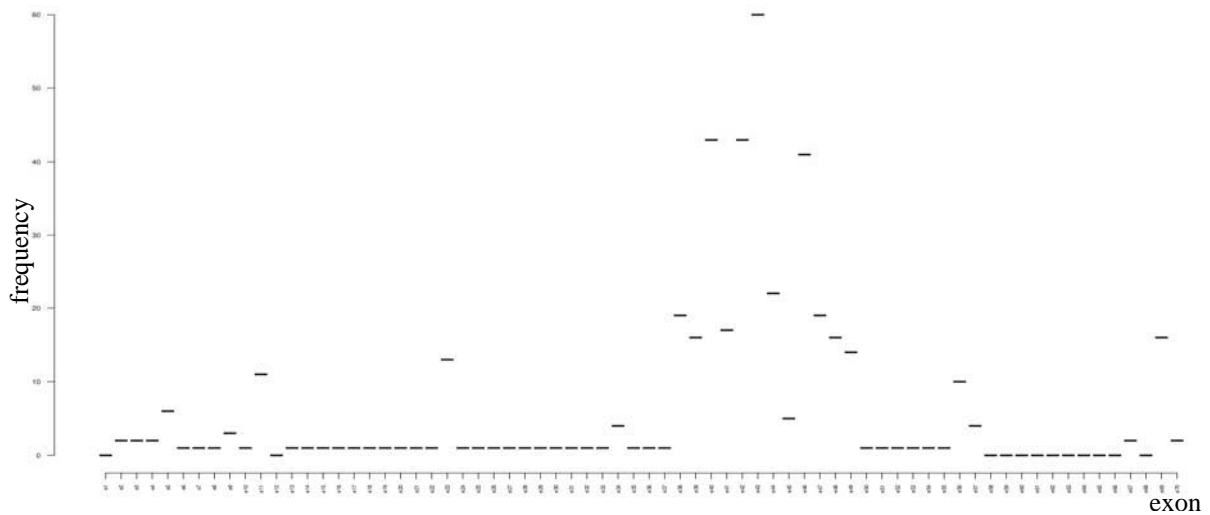


Fig.2 The frequency of each exon in dystrophin gene involved in the deletion process in Moldavian DMD/BMD patients.

RFLP analysis

No obvious deletions were detected in 35 DMD patients and their families were used for RFLP-analysis (pERT87-8/Tag1, pERT87-15/BamH1 and 16 intron/Tag1). RFLP-analysis was also applied to the deletion group which requested carrier detection. 198 from 206 families referred for carrier detection were found to be informative at least to one polymorphic site for DNA analysis. With a confidence level of about 90-95 per cent, carrier status has been confirmed in 81% female

relatives (fig.2a) and rejected in 17% of them. In 2% of females it was impossible to establish carrier status - the families were non-informative.

In two of the families has been performed presymptomatic diagnosis: affected and "normal" younger males relatives had the same haplotype for 16intron/Tag1 site polymorphism.

Thus, using both (MPCR and RFLP) methods in over group affords an opportunity of prenatal diagnose is at 93,8 per cent.

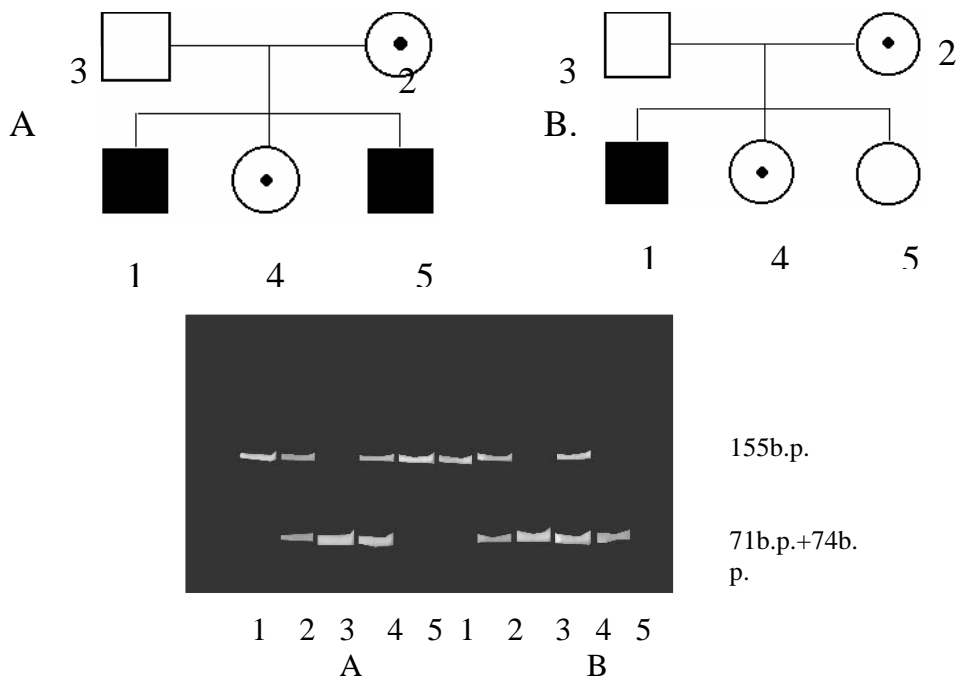


Fig 2. A. Pedigree and RFLP analysis of the polymorphic site pERT87-8/Tag1. Preclinic diagnosis. B. Pedigree and RFLP analysis of the polymorphic site pERT87-8/Tag1.

Prenatal diagnosis

According to the data in Table 2, molecular analysis was efficiently applied to 19 of a total of 20 fetuses of the first or second trimester of gestation, and among them, to 6 of 13 male fetuses at risk of DMD. The absence of a detectable deletion in the affected child and the inability to distinguish two maternal X chromosomes by RFLP analysis made PD impossible in

one male fetus at the second trimester of pregnancy, which was soon terminated. Carrier status could be established in four from seven female fetuses (fig 2b). The accuracy of PD in one male fetus informative for a particular deletion should be considered close to 100%. PD in other at-risk male fetus relied exclusively on RFLP analysis of intragenic polymorphic sites and the accuracy of diagnosis was around 95%.

Table 2

Results of prenatal diagnosis of Duchenne muscular Dystrophy

№	Informativeness		Diagnosis		
	MPCR	RFLP	Fetal sex	prenatal	postnatal
1.	48-50 ex	pERT87-8/Tag1	46, XY	normal	normal
2.	Not detected	PERT87-8/Tag1, 16intron/ Tag1	46, XX	Non carrier	normal
3.	47-50 ex	PERT87-8/Tag1, 16intron/ Tag1	46, XY	normal	normal
4.	45 ex	PERT87-8/Tag1	46, XY	normal	normal
5.	19,43-48 ex	-	46, XY	affected	TOP
6.	Not detected	PERT87-15/BamH1	46, XX	carrier	normal
7.	48 ex	16 intron/Tag1	46, XY	normal	normal
8.	Not detected	Non-informative	46, XY	Unknown	TOP
9.	Not detected	PERT87-8/Tag1	46, XX	carrier	normal
10.	Not detected	16 intron/Tag1	46, XY	affected	TOP
11.	45-50 ex	pERT87-8/Tag1	46, XY	normal	normal
12.	Not detected	PERT87-8/Tag1, 16intron/ Tag1	46, XX	Non carrier	normal
13.	47-50 ex	PERT87-8/Tag1, 16intron/ Tag1	46, XY	affected	TOP
14.	45 ex	PERT87-8/Tag1	46, XY	affected	TOP
15.	49-50	PERT87-8/Tag1	46, XY	normal	normal
16.	- Not detected	16 intron/Tag1	46, XX	carrier	normal
17.	48 ex	16 intron/Tag1	46, XY	affected	TOP
18.	Not detected	PERT87-8/Tag1	46, XY	affected	TOP
19.	Not detected	16 intron/Tag1	46, XX	Non carrier	normal
20.	Not detected	16 intron/Tag1	46, XX	carrier	normal

Note – TOP - termination of pregnancy

Deletion detection and carrier testing is a decisive step in elaborating a reliable strategy of prenatal diagnosis in families at high risk of DMD. This straightforward approach is currently applied to all DMD families with living affected probands, referred to our diagnostic centres.

Whether our data should be treated as occasional findings or whether they actually reflects some inter-population difference regarding the frequency of deletions and their distribution along the dystrophin gene remains obscure and deserves thorough examination. Analysis of the breakpoint distribution pattern in the dystrophin gene showed that, similarly to that observed in several Western European populations, intron 44 was involved most frequently as a starting

breakpoint. In Moldavian population intron 50 is the second most frequently observed hot spots at 3'end; these seem to be characteristic for the Moldavian patients.

Tactics, developed by us, for using the methods of molecular genetics (mPCR, RFLP- pERT78-8/Tag1, pERT87-15/BamH1, 16intron/Tag1) allows to determine informative approximately 94% cases and to conduct accordingly clinical, preclinical and prenatal diagnosis.

Thus, in Republic of Moldova, as is apparent in the present study, significant advances in reaching this goal might be achieved through the application of multiplexes for other exons, starting from complete sets of oligoprimers as recently suggested by Beggs et

al. (1990) and Abbs et al. (1991) to the Ashton et al. (2008). Introduction and adaptation of other diagnostic approaches for proper DMD family in Moldova is very necessary for molecular analysis of the dystrophin gene and for higher efficiency of both PD and carrier detection in DMD families.

Reference:

1. **Abbs S., Yau Sh.C., Clark S., Mathew Chr.G., Bobrow M.** A consistent multiplex PCR system for the detection of dystrophin gene deletions: a comparative analysis with cDNA hybridization shows mistyping by both methods. *I. Med. Genet.*, 1991,28, 304 - 311.
2. **Baranov V.S., Gorbunova V.N., Malysheva O.V., Artemyeva O.V., Tascheeva T.K., Evgrafov O.V., Polyakov A.V., Lebedev V.M., Kuznetzova T.V., Shlykova S.N., Michailov and Vakharlovsky V.G.** Dystrophin gene analysis and prenatal diagnosis of Duchenne muscular dystrophy in Russia. *Prenat. Diagn.*, 1993,13, 323 - 333.
3. **E.P. Hoffman.** Human Molecular Genetics and the Elucidation of the Primary Biochemical Defect in Duchenne Muscular Dystrophy. *Cell Motility and the Cytoskeleton*, 1989,14: 163 - 168.
4. **Koenig M, BeggsAH, Mouer M. et al.** The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am. J Hum Gene* 1989, 45:498-506.
5. **L.M. Kunkel.** Muscular dystrophy: a time of hope. *Proc. R. Soc. Lond.* 1989,B. 237, 1 - 9.
6. **Beggs A.H., Kaenig M., Boyce F.M., Kunkel L.M.** PCR primers for the dystrophin gene that complement existing ones to detect over 98% of DMD / BMD deletions. *Nucleic Acids Res.*, 1990,18, 1931.
7. **Chamberlain I.S., Gibbs R.A., Rainer I.E., Nguyen P.N., Caskey C.T.** Deletion screening of the Duchenne muscular dystrophy locus via multiplex DNA amplification. *Nucleic Acids Res.*, 1988, 16, 11141 - 11156.
8. **Roberts R.G., Cole C.G., Hart K.A., Bobrov M., Betley D.R.** Rapid carrier and prenatal diagnosis of Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Nucleic Acids Res.*, 1989, 17, 811.
9. **Sakthivel Murugan S.M., Arthi Chandramohan & Bremadesam Raman Lakshmi.** Use of multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) for Duchene muscular dystrophy (DMD) gene mutation analysis. *Indian J. Med Res* 132, September 2010, pp 303-311.
10. **Katharine Bushby, R. Finkel, et al.** Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and pharmacological and psychosocial management. www.thelancet.com/neurology Published online November 30, 2009
11. **Sacare V.** [Molecular genetic characteristics of Duchenne-Becker muscular dystrophy in the Republic of Moldova]. [Article in Russian] *Genetika*. 2008 Oct;44(10):1404-9.
12. **Victoria Sacară.** Metodele molecular genetice aplicate în neuropediatrie în Republica Moldova, Chişinău, RM, Buletin de perinatologie. N2-3, 2004, p.254-257
13. **Ashton EJ, Yau SC, Deans ZC, Abbs SJ.** Simultaneous mutation scanning for gross deletions, duplications and point mutations in the DMD gene. *Eur J Hum Genet.* 2008 Jan;16(1):53-61. Epub 2007 Aug 29.
14. Leiden Muscular Dystrophy pages® Center for Human and Clinical Genetics, Leiden University Medical Center <http://www.dmd.nl>

Mariana Sprincean^{1,2}, Natalia Barbova^{1,2}, Elena Halabudenco¹, Ana Mişina¹, Tatiana Samoilenco¹
PARTICULARITĂȚILE POLIMORFISMULUI CLINIC ŞI CITOGENETIC ÎN SINDROMUL TURNER

¹ Centrul Național de Sănătate a Reproducterii și Genetică Medicală

^{1,2} Curs Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

PECULIARITIES OF CLINICAL AND CYTOGENETIC POLYMORPHISM IN TURNER SYNDROME

Keywords: Turner syndrome, medical genetic counseling, diagnosis, karyotype.

Background: In the study are analyzed peculiarities of clinical manifestations and cytogenetic features in Turner syndrome, which is a sex chromosomal abnormality, characterized by loss of gonosome (total or partial) with or without mosaics.

Material and methods: A group of 68 children with Turner syndrome was investigated during medical genetic counseling in the National Center for Reproductive Health and Medical Genetics.

Results: The most characteristic features of patients with Turner syndrome are: short stature - 97%, incomplete sexual maturation 95%, cubitus valgus - 48%, pterygium colli - 44%, short neck - 42%, palatine arch - 37%, multiple nevus - 23%, lymphedema - 24%, nail dysplasia - 13%, scoliosis - 12%, Madelung deformities - 6%. The frequency of cytogenetic variants of Turner Syndrome: 1. **homogeneous form or X monosomy** - 45 X - 53% of cases; 2. **mosaic form** - 45, X/46 XX 45, X/46, XY - 11.8% cases; 3. structural abnormalities of sex chromosome - 46, xix, 46, X delX, 46, XdicX, 46, XRX - 17.6% cases; 4. **mosaicism with structural abnormalities of X chromosome** - 46, XX/46XiX/45, X - 2.9% of cases and other chromosome - 46, XY - 14.7% cases.

Conclusions: Peculiarities of phenotypic manifestations in girls with Turner syndrome may recommend the diagnosis in the early neonatal period, however up to 60% of patients are not diagnosed during early childhood because of lack of complaints of family and the late visits to geneticist. Karyotype in Turner syndrome is highly variable and different, in 53% of cases being the homogeneous form or X monosomy - 45, X.

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ТЕРНЕРА

Ключевые слова: синдром Тёрнера, медико-генетическое консультирование, цитогенетическая диагностика, кариотип.

В статье рассматриваются клинический полиморфизм и цитогенетические особенности при синдроме Тернера.

Материалы и методы: Обследовано 68 детей с синдромом Тёрнера. Цитогенетическая диагностика и медико-генетическое консультирование проведены в Государственном Центре Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики.

Результаты: Оценка клинического полиморфизма привела к выявлению наиболее характерных признаков: низкорослость - 97%, неполное половое созревание - 95%, крыловидные складки - 44%, короткая шея и низкая линия роста волос на затылке - 42%, готическое небо - 37%, множественные пигментные невусы - 23%, лимфатические отеки кистей и стоп - 24%, утолщенные ногти - 13%, сколиоз - 12%, деформации Маделунга - 6%. Частота цитогенетических вариантов синдрома Тёрнера: 1. полная моносомия X-хромосомы - 45 X - 53% случаев; 2. мозаицизм X-хромосомы - 45, X/46 XX 45, X/46, XY - 11,8% случаев; 3. структурные аномалии половых хромосом - 46, XIX, 46, X delX, 46, XdicX, 46, XRX - 17,6% случаев; 4. мозаицизм со структурными нарушениями X-хромосомы - 46, XX/46XiX/45, X - 2,9% случаев; 5. другие формы - 46, XY - 14,7% случаев.

Заключение: Присущие характеристики фенотипических проявлений у девочек с синдромом Тёрнер указывают на необходимость их диагностирования в неонатальном периоде. Около 60% пациенток не диагностированы в раннем детстве из-за отсутствия жалоб со стороны семьи и/или из-за позднего обращения к врачу-генетику. Преобладающий кариотип при синдроме Тёрнера - гомогенная форма, моносомия X - 45, X встречается в 53% случаев.

Introducere. Sindromul Turner reprezintă o anomalie cromozomială gonozomală caracterizată prin pierderea (totală sau parțială) a cromozomului sexual cu sau fără mozaicism se manifestă fenotipic prin talie joasă, gât scurt, pterygium colli, limfedem periferic, infantilism sexual, amenoree primară, displazie gonadală, anomalii renale și cardiovasculare, precum și prin unele tulburări de comportament socio-afectiv, iar uneori deficiență mentală.

Monosomia X a fost descrisă pentru prima dată de Ullrich în 1930, care a relatat cazul clinic al unei fetițe de 8 ani cu hipostatură, limfedem, gât scurt cu exces de piele pe ceafă, dismorfism facial, și care retrospectiv a fost raportat ca primul caz descris în literatură [3]. La rândul său, endocrinologul american Dr. Henry Turner, a descris în anul 1938 aceeași patologie, constatând că peste 95% dintre femeile cu sindrom Turner (denumind boala respectivă după numele său de familie) au statură scundă, iar peste 90% prezintă insuficiență ovariană [8].

Sindromul Turner (sinonime: Ullrich-Turner, Shereshevski-Turner, Bonnevie-Ullrich, disgenezie gonadală) este o anomalie cromozomială, o aneuploidie și unica monosomie viabilă la nou-născuți cu o incidență de un caz la 2000-2500 nașteri [1, 9, 12]. Acesta reprezintă circa 10% din cauzele de avort spontan în primul trimestru. Spre deosebire de sindromul Down, vârsta înaintată a mamei nu este corelată cu un risc crescut pentru sindromul Turner. Factorii de risc nu sunt clar stabiliți, deși se consideră că vârsta tânără (până la 18 ani) majorează riscul genetic pentru această patologie cromozomială congenitală.

Majoritatea fetițelor cu sindrom Turner au un prognostic de viață favorabil [5, 7, 11]. Diagnosticarea cât mai timpurie permite o evaluare promptă a tabloului clinic și analiza cariotipului, contribuie la ameliorarea dezvoltării fizice, stării psihoemoționale în perioada de adolescență, previne sau remediază eșecul creșterii, iar consilierea medico-genetică informează, ghidează părinții și familia, soluționează problemele existente la copiii cu sindromul Turner pentru a face posibilă tratarea adecvată a malformațiilor cardiovasculare și renale [4]. Deși manifestările fenotipice și caracteristicile fizice pot sugera diagnosticul încă din perioada neonatală, circa 60% din fetițele cu sindromul Turner nu sunt diagnosticate în timpul copilăriei precoce [2, 6].

Ținând cont de aceste argumente, **scopul studiului** de față constă în evaluarea particularităților polimorfismului clinic și formelor citogenetice la fetițele cu sindrom Turner.

În vederea atingerii scopului definit, au fost formulate următoarele **obiective**:

1. Diagnosticarea cât mai timpurie a subiecților cu sindrom Turner începând cu cele mai precoce peri-

oade ontogenetice de dezvoltare: neonatală, prepubertară și pubertară;

2. Identificarea diversității formelor citogenetice în sindromul Turner și corelațiilor acestora cu manifestările fenotipice;

3. Determinarea incidenței formelor citogenetice în sindromul Turner;

4. Elaborarea algoritmului genetic pentru evaluarea pacientelor cu sindrom Turner în vederea optimizării metodelor de profilaxie și diagnostic genetic.

Material și metodă. Studiul a constat din analiza retrospectivă și prospectivă a unui eșantion de peste 114 de fetițe cu hipostatură, hipogonadism, amenoree primară, precum și fetițe nou-născute cu dismorfisme craniofaciale, retard fizic, pterigium colli, limfedem periferic examinate în cadrul consultului medico-genetic de la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM), în perioada 2007-2011.

În lotul de studiu au fost incluși 68 de copii cu sindrom Turner în vârstă de până la 18 ani diagnosticați clinic și confirmați citogenetic prin cariotipare standard. Analiza citogenetică, care a inclus studiul cariotipului din culturile limfocitelor sângelui periferic, a determinat cinci variante citogenetice de bază ale sindromului Turner: 1. *forma omogenă sau monosomia X* - 45, X ; 2. *forma mozaică* – 45,X/46 XX; 45,X/46,XY; 3. *anomalii structurale ale cromozomului sexual* – 46,XiX, 46,X delX, 46,XdicX, 46,XrX; 4. *mozaicism cu anomalii structurale ale cromozomului X* – 46,XX/46XiX/45,X; 5. *alte forme citogenetice (disginezie gonadică)* – 46,XY.

Pentru diagnosticarea cât mai timpurie a subiecților cu sindrom Turner și evaluarea acestora pe parcursul etapelor de dezvoltare a fost elaborată și utilizată *Fișa de evaluare și diagnostic genetic* care a facilitat procesul investigațional. Aceasta a inclus date privind evaluarea medico-genetică, anamneza eredocolaterală furnizate, în mare parte, de către mame și/sau alți membri ai familiei copiilor.

Fișa de evaluare și diagnostic genetic

I. Datele generale ale copilului bolnav

1. Numele, prenumele _____

2. Adresa _____ tel. _____

3. Data nașterii _____

4. Antecedente eredocolaterale și familiale: _____

- Ocupația, locul de muncă al părinților _____

- Vârsta părinților _____

- Componența familiei: tipul de familie (normală, părinți divorțați, frați, surori);

5. Antecedentele eredocolaterale _____

- Afecțiunile organelor genitale și extragenitale ale mamei înainte de sarcină _____

- Măsurile de profilaxie primară și secundară _____

- Administrarea acidului folic _____

- Istoricul sarcinii și al nașterii _____

(numărul de sarcini, evoluția, infecții urogenitale, iminență de avort spontan, anomalii fetale)

- Folosirea medicamentelor în timpul sarcinii _____

- Complicațiile nașterii _____

- Dezvoltarea psiho-neurologică
(în primul an de viață) _____

- Atmosfera și climatul educativ _____

II. Date medicale:

- Examenul clinico-genealogic
(arborele genealogic) _____

- Fenotipul _____

- Prezența anomaliilor de dezvoltare _____

- Dezvoltarea psihofizică, date somatometrice și
starea sănătății mentale: _____

Statusul neurologic _____

III. Caracteristica psihologică a copilului _____

- Aspecte psihogenetice ale dezvoltării _____

IV. Rezultatul investigațiilor paraclinice și de laborator, teste genetice: Testul Barr _____

- Analiza citogenetică (cariotipul) _____

IV. Descrierea anomaliilor de dezvoltare (detaliate după caz)

V. Diagnostic
(fotografie medicală) _____

VI. Sfat genetic _____

Perspectivă de dezvoltare _____

VII. Concluzii _____

VIII. Recomandări medico-genetice și psihocorecționale _____

În timpul consultului medico-genetic al subiecților cu suspexie la sindrom Turner a fost colectată informația necesară din datele anamnestice care a permis alcătuirea pedigree-ului, arborelui genealogic al fiecărei familii. În baza datelor anamnestice (anamneza eredocolaterală, obstetricală), datelor de laborator, rezultatelor testelor genetice (analiza citogenetică, cariotiparea și testul Barr) a fost stabilit diagnosticul definitiv la copiii din lotul de studiu.

Toate fetițele cu suspexie la sindromul Turner au fost supuse unui complex de metode de diagnostic, precum: testul Barr, ecografia uterului și anexelor, profilul hormonal, cariotiparea. Astfel:

- Examenul ecografic al uterului și anexelor s-a indicat tuturor fetițelor din eșantionul de cercetare pentru determinarea dimensiunilor uterului și diagnosticarea anomaliilor de dezvoltare a organelor sexuale interne și externe (aplazia, hipoplazia uterină, uter rudimentar, etc.);

- Testul Barr informativ în prima etapă de examinare și diagnostic a fost negativ în marea majoritate a cazurilor, cu excepția formelor mozaice și a celor cu anomalii structurale ale cromozomului sexual;

Vom menționa că metoda citogenetică (cariotiparea) a fost aplicată folosind preparate cromozomiale de metafază ale limfocitelor sângelui periferic în con-

formitate cu procedura standard și studiul cromozomilor după metoda de bandare G.

Rezultate și discuții:

Fetițele cu sindrom Turner au un fenotip clinic specific: talie mică (hipostatură), dismorfism craniofacial, facies triunghiular, fante palpebrale antimongoloide, epicantus, ptoză palpebrală, hipertelorism, xeroftalmie, strabism, ambliopie, urechi jos inserate, maxilar îngust, micrognatie, palat ogival, anomalii de erupere dentară, cel mai frecvent erupție dentară întârziată, dinți supernumerari, gât palmat (pterigium coli), implantarea joasă a firelor de păr pe ceafă, cutis laxa (pierderea pliurilor cutanate), torace în scut, cubitus valgus, metacarpianul IV scurt, unghii hipoplazice și convexe, nevi pigmentari, uneori deficiență mentală etc.

Evaluarea datelor examenului clinico-genealogic și manifestărilor fenotipice au permis identificarea particularităților polimorfismului clinic la copii cu sindrom Turner în diferite perioade de dezvoltare ontogenetică: perioada neonatală, perioada prepubertară și pubertară.

Manifestările clinice la subiecții cu sindromul Turner (monosomia X) variază în dependență de perioada de vârstă. Astfel, în perioada neonatală principalele trăsături fenotipice sunt: greutate mică la naștere, gâtul scurt, pterygium colli (excesul de piele pe ceafă), limfedemul sau edemul periferic congenital, anomaliile renale și cardiovasculare. În perioada prepubertară fenotipic se determină hipostatura, faciesul caracteristic, gâtul scurt, uneori cu exces de piele în regiunea gâtului, glandele mamare nedezvoltate cu hipertelorismul mameloanelor, torace lat, cubitus valgus, probleme comportamentale etc. Iar în perioada pubertară devin tot mai evidente hipostatura, nedezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine, pubertate absentă sau incompletă, amenoree primară, obezitate, vulnerabilitate socială, tulburări psihocomportamentale, mai rar dificultăți de învățare etc.

Dintre manifestările fenotipice: hipostatura este cea mai caracteristică, constatându-se în 97% cazuri, insuficiența gonadică – 95%, cubitus valgus – 48%, inserția joasă a părului – 44%, gâtul scurt – 42%, palatinul arcuat – 37%, nevi multipli – 23%, limfedem – 24%, displazia unghiilor – 13%, scolioză – 12%, deformități Madelung – 6 % cazuri.

Deși particularitățile tabloului clinic pot sugera diagnosticul încă din perioada neonatală, circa 60% din fetițele cu sindromul Turner nu sunt diagnosticate în timpul copilăriei precoce din cauza lipsei unor acuze din partea familiei și adresării tardive la genetician. Diagnosticul clinic definitiv a fost stabilit de către genetician în baza rezultatelor investigațiilor de laborator (cercetărilor citogenetice).

Rezultatele investigației celor 68 de copii cu sindromul Turner examinați în cadrul consultului medi-

Tabelul 1

**Particularitățile polimorfismului clinic
în sindromul Turner**

Caracteristici	Nou-născut	Prepubertate	Pubertate
Greutatea mică la naștere	+		
Hipostatură (statură scundă)		+	+
Insuficiență gonadică	+	+	+
Dismorfism cranio-facial	+	+	+
Gâtul scurt	+	+	+
Pterygium colli	+	+	+
Limfedem periferic (mâini și picioare)	+/-	+/-	+/-
Cubitus valgus	+	+	+
Alimentație defectuoasă, deficit ponderal	+		
Murmur cardiac	+/-	+/-	+/-
Pubertate absentă sau incompletă		+	+
Nedezvoltarea caracterelor sexuale secundare		+	+
Hipoacuzie, surditate		+/-	+/-
Dificultăți de învățare, vulnerabilitate socială		+/-	+/-
Deregări endocrine, obezitate		+	+
Deficiență mentală		+/-	+/-

co-genetic de la CNSRGM sunt redate în tabelul 2. Diagnosticul postnatal al copiilor cu sindromul Turner s-a efectuat în Laboratorul citogenetic al CNSRGM.

Studierea cariotipului copiilor cu sindrom Turner a permis determinarea a cinci forme citogenetice principale ale acestui sindrom:

- 1 – forma omogenă,
- 2 – forma mozaică,
- 3 – anomalii structurale ale cromozomului sexual,
- 4 – mozaicism cu anomalii structurale ale cromozomului;
- 5 – alte forme citogenetice.

Tabelul 2

Distribuția cazurilor de sindrom Turner diagnosticate în anii 2007 - 2011

Sindromul Turner	2007	2008	2009	2010	2011
Monosomia X (45,X)	7	7	10	3	9
46,XX/45,X		1		3	1
46,XY/45,X	1		1	1	
46,XiX	1	3	1		1
46,XrX		1		1	
46,XdelX				2	1
46,XdicX			1		
46,XY	2	2	1	3	2
46,XX/46XiX/45,X			2		
Total	11	14	16	13	14

Din tabelul 2, rezultă că 36 de copii din numărul de 68 diagnosticați cu sindromul Turner, prezentau monosomia X - 45,X. Frecvența variantelor citogenetice ale sindromului Turner: 1. *forma omogenă sau monosomia X* - 45, X - 53 % cazuri; 2. *forma mozaică* - 45,X/46 XX; 45,X/46,XY - 11,8% cazuri; 3. *anomalii structurale ale cromozomului sexual* - 46,XiX, 46,X delX, 46,XdicX, 46,XrX - 17,6 % cazuri; 4. *mozaicism cu anomalii structurale ale cromozomului X* - 46,XX/46XiX/45,X - 2,9% cazuri și alte forme citogenetice - 46,XY - 14,7% cazuri. Astfel, cea mai frecventă formă citogenetică (în mai mult de jumătate din cazuri) revine monosomiei X, determinând o singură linie celulară cu cariotipul 45,XO. Incidența generală a formei mozaice a fost de 14,7%, pentru variantele citogenetice 45,X/46 XX; 45,X/46,XY și 46,XX/46XiX/45,X, determinând cariotipul 45, X, o linie celulară cu monosomie X și una combinată cu cariotip normal 46,XX sau 46,XY (n = 8), și cu o anomalie structurală a cromozomului X - cromozom inelar (n = 2).

În urma comparării manifestărilor clinice ale monosomiei X - 45,X (n = 36) cu alte forme citogenetice ale sindromului Turner frecvent diagnosticate: 45,X/46,XX (n = 5), 46,XiX (n = 5), 45,X/46,X,Y (n = 3), 46, XdelX (n = 3), 45,X/46,XX/46,XX (n = 2), 46,XrX (n = 2), 46, XY (n = 10), nu au existat diferențe statistice semnificative, cu excepția dezvoltării intelectuale. În monosomia X IQ-ul este de obicei normal, iar în sindromul Turner cu anomalii structurale ale cromozomului X, cromozom X inelar se constată o deficiență mentală ușoară până la moderată. Media taliei la adolescentele de 16 ani cu ST este de 135 cm și nu este determinată de deficitul hormonului de creștere. La 10 paciente cu sindrom Turner s-a constatat o disginezie gonadică pură, cariotipul fiind normal pentru indivizii de sex masculin - 46,XY.

Particularitățile polimorfismului clinic în perioada neonatală. Prezentăm în continuare cazul clinic al unui copil nou-născut cu manifestări clasice ale sindromului Turner.

Caz clinic: Copilul M., nou-născut de sex feminin se prezintă cu date de greutate mică la naștere, dismorfism craniofacial, fantele palpebrale antimongoloide, hipertelorism, urechi jos inserate, micrognatie, limfedem în regiunea dorsală a plantelor picioarelor și mâinilor bilateral, gâtul scurt, pterygium colli (excesul de piele pe ceafă), implantarea joasă a firelor de păr pe ceafă, torace lat, clinodactilia degetului V la mâini bilateral, deformarea pavilioanelor urechilor bilateral, hipertelorismul mameloanelor (ambele mameloane erau înafara liniei mijlocului claviculei). Analizele generale și biochimice ale sângelui și urinei au fost în limitele normei. Starea generală era satisfăcătoare, fără febră, tuse, refuzul alimentației, tulburări de com-

portament. Anamneza eredocolaterală neagravată: copilul s-a născut din sarcina I și nașterea I, la termen, din căsătorie nonconsanguină. Greutatea la naștere m = 2300 g, lungimea 46 cm, circumferința craniană – 34 cm. Vârsta mamei la momentul nașterii a fost de 24 de ani. Perioada antenatală și anamneza eredocolaterală neagravate. La examinare copilul era activ, afebril, cu strigăt puternic și avea reflexe neonatale fiziologice puternice. Tegumentele nu erau palide, icterice sau cianotice. Există un limfedem pe regiunea dorsală a plantei piciorului și mâinilor bilateral și acest edem nu era prezent pe alte părți ale corpului. Examinarea sistemelor cardiovascular, respirator și gastrointestinal au exclus anomaliile de dezvoltare la nivelul acestor sisteme. Copilul a fost internat și examinat complex:



Particularitățile polimorfismului clinic în perioada pubertară. Manifestările clinice la fetițele cu sindrom Turner în perioada pubertară se caracterizează prin hipostatură, nedeveloparea glandelor mamare, hipertelorismul mameloanelor, pubertate întârziată, sterilitate, amenoree primară, limfedeme congenitale la nivelul mâinilor și picioarelor; disgenezie gonadică, anomalii renale (rinichi în potcoavă), obezitate, diabet tip I în copilărie și diabet tip II la maturitate, hemoragii gastrointestinale datorate malformațiilor vasculare, malformații cardiovasculare: coarctare de aortă, bicuspidie de aortă, disecție de aortă la maturitate; hipotiroidism, datorită apariției anticorpilor anti-tiroidieni, modificări de sella turcica (șaua turcească); luxație congenitală de șold; tulburări de vedere, glaucom, cataractă, retinită, discromatopsie; infecții ale urechii (frecvent otită medie), hipoacuzie (surditate); IQ în limite normale, uneori deficiență mentală.

Studiul realizat ne-a permis să adaptăm și să utilizăm, în cadrul consultului medico-genetic algoritmul de diagnostic al sindromului Turner.

Etapele algoritmului prezentat au facilitat diagnosticarea copiilor cu sindromul Turner care s-au adresat pentru consult medico-genetic.

analiza generală și biochimică a sângelui, a urinei, analizele la complexul TORCH erau în limitele normei. Radiografia cutiei toracice și a craniului nu au determinat nici un fel de anormalități. Examenul ecografic al organelor abdominale era normal, cu excepția faptului că uterul și ovarele nu puteau fi vizualizate. Ecocardiografia era normală. Copilul a fost consultat de genetician și i s-a indicat analiza citogenetică cu studiul cariotipului. Rezultatul acestei examinări a indicat un cariotip anormal cu 45, XO, ceea ce corespunde monosomiei X sau sindromului Turner. Având în vedere manifestările clinice și datele de laborator a fost stabilit, diagnosticul de sindrom Turner. Copilul a fost supravegheat simptomatic și consiliat medico-genetic.

Concluzii:

1. Particularitățile caracteristice ale manifestărilor fenotipice la fetițele cu sindromul Turner pot sugera diagnosticul încă din perioada neonatală, cu toate acestea circa 60% din paciente nu sunt diagnosticate în timpul copilăriei fragede din cauza lipsei acuzelor din partea familiei și adresării tardive la genetician.

2. În sindromul Turner cariotipul este foarte variabil înregistrând în circa 53 % forma omogenă. Astfel, cea mai frecventă formă citogenetică revine monosomiei X, determinând o singură linie celulară cu cariotipul 45,XO.

3. Frecvența celorlalte variante citogenetice ale sindromului Turner: *forma mozaică* – 45,X/46 XX; 45,X/46,XY – 11,8% cazuri; *anomalii structurale ale cromozomului sexual* – 46,XiX, 46,X delX, 46,XdicX, 46,XrX – 17,6 % cazuri; *mozaicism cu anomalii structurale ale cromozomului X* – 46,XX/46XiX/45,X – 2,9% cazuri și alte forme citogenetice - 46,XY – 14,7% cazuri.

4. S-a constatat la 10 paciente cu sindromul Turner o disgenezie gonadică pură, cariotipul fiind normal pentru indivizii de sex masculin – 46,XY.

5. Fetițele cu 45,X/46,XX au o incidență mai

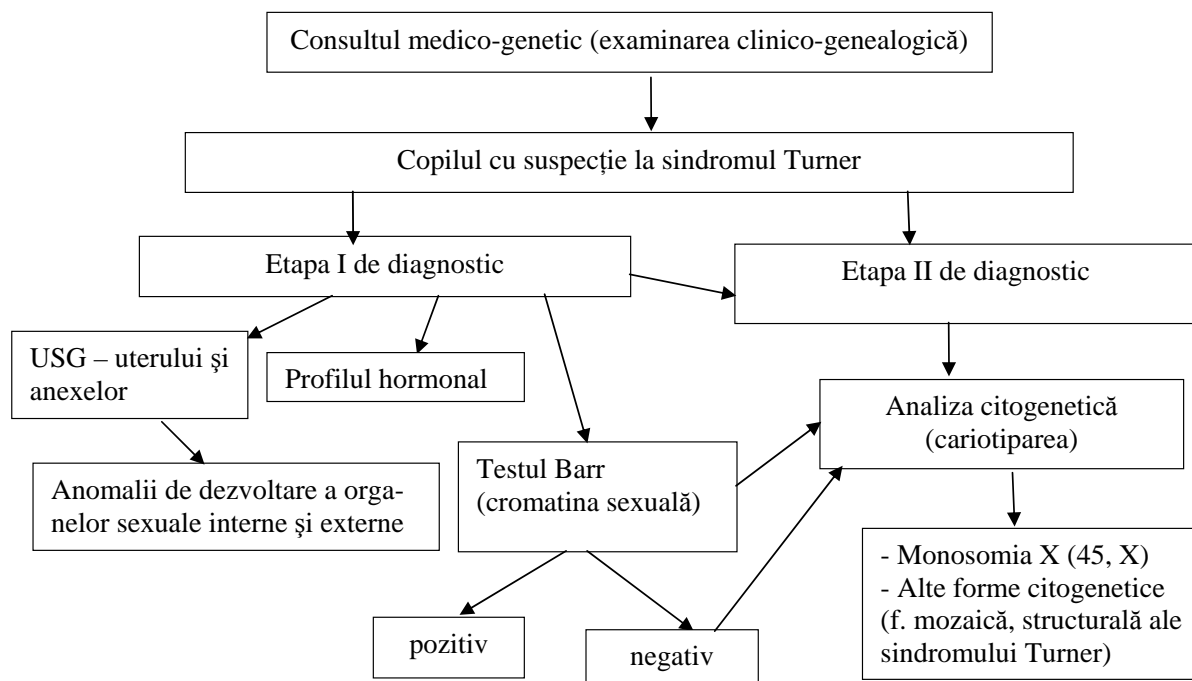


Fig.1. Algoritm de diagnostic genetic în sindromul Turner

scăzută a hipostaturii, comparativ cu cei cu 45,X sau 46,X,i(Xq) și 46,X,i(Xq) și o frecvență semnificativ mai înaltă a tulburărilor endocrine, comparativ cu 45,X.

6. Nu există diferențe statistice semnificative între manifestările clinice ale monosomiei X - 45,X (n=36) și alte forme citogenetice ale sindromului Turner frecvent diagnosticate, cu excepția dezvoltării intelectuale.

7. În monosomia X IQ-ul este de obicei normal, iar în sindromul Turner cu anomalii structurale ale cromozomului X, cromozom X inelar se constată o deficiență mentală ușoară până la moderată.

8. Media taliei la adolescentele de 16 ani cu ST este de 135 cm și nu este determinată de deficitul hormonului de creștere.

Bibliografie

1. **Abir R.** Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects / R.Abir, B.Fisch, R.Nahum et al. // Hum. Reprod. Update. -2001. Vol.7, № 6-P.603 - 610.

2. **Collaer M.L.** Cognitive and Behavioral Characteristics of Turner Syndrome: exploring a Role for Ovarian Hormones in Female Sexual Differentiation / M.L.Collaer, M.E.Geffher, F.R.Kaufman et al. // Horm. Behav. 2002. - Vol.41, №2 - P.139 - 155.

3. **Guarneri M.P.** Turner's syndrome / M.P.Guarneri, S.A.Abusrewil, S.Bernasconi et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. - №14, suppl. 2- P.959 965.

4. **Ogata T.** Turner syndrome and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients / T.Ogata, K.Muroya, N.Matsuo et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2001. Vol.86, № 11. - P. 5498 - 5508.

5. **Partsch C.J.** Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature / C.J.Partsch, U.Raffenberg, W.G.Sippell // J. Pediatr. 2002. - Vol. 140, №1.p. 140.

6. **Ross J.L.** The Turner syndrome-associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp / J.L.Ross, D.Roeltgen, H.Kushner et al. // Am. J. Hum. Genet. 2000. - Vol.67, № 3. - P. 672 - 681.

7. **Ross J.L.** Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome / J.L.Ross, G.A.Stefanatos, H.Kushner et al. // Neurology. -2002. Vol.58, № 2. - P.218-225.

8. **Schwack M.** Turner's syndrome (monosomy) and pregnancy M.Schwack, A.E.Schindler // Zentralbl. Gynakol. 2000. - Vol.122, № 2. -P. 103- 105.

9. **Torre R.** Genotypic sex and phenotypic sex: clinical, biochemical and molecular aspects in a patient with male hypogonadism and 46XX-45XO karyotype / R.Torre, A.Savino, P.Venturi et al. // Recenti. Prog. Med.-2001 -Vol.9, № 12. P. 747 - 750.

10. **Zinn A.R.** Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF) / A.R.Zinn, J.L.Ross // Semin. Reprod. Med. -2001. Vol.19, № 2. -P.141 - 146.

11. **Вяткина С.В.** Цитогенетический и молекулярный анализ хромосомного мозаицизма у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера / С.В.Вяткина, И.И.Нагорная, Ю.А.Логинова и др. // Мед. генетика. 2003. - Т.2, № 3. - С.124 - 129.

12. **Гогогадзе И.Н.** Алгоритм обследования и принципы терапии при задержках полового развития у девочек: метод, пособие / И.Н.Гогогадзе. СПб., 2003. - 19 с.

Victoria Sacara¹, Al. Levițchi², St. Groppa¹, Maria Duca², V. Moșin¹
**SPECTRUL NOZOLOGIC AL BOLILOR EREDITARE ALE SISTEMULUI NERVOS ȘI
PARTICULARITĂȚILE RĂSPÂNDIRII PATOLOGILOR NEURO-MUSCULARE ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

¹ - Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
(director- prof. universitar, dr.hab.med. V. Moșin)

² - Universitatea Academiei de Științe a Moldovei
(rector - prof. universitar, membru-corespondent AȘM, M.Duca)

SUMMARY

**NOSOLOGIC SPECTRUM OF HEREDITARY DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM AND PARTICULARS
OF NEUROMUSCULAR PATHOLOGIES PREVALENCE IN REPUBLIC OF MOLDOVA**

Keywords: nosologic spectrum, prevalence, frequency, hereditary, neuromuscular,

Background In hereditary diseases a special place occupy the nervous system pathology, which suffers in different degrees in most genetic diseases -chromosomal, metabolically and many genetic syndromes. One of the features of hereditary diseases is the unevenness of their distribution in different populations. Based on the mechanism data of this phenomenon we can plan prevention activities.

Material and methods. The work have been done on the based of the scientific department of National Centre of reproductive health and Medical Genetics (CNSRGM) according to the referral. We used about 1101 families with 1421 affected and 20 kinds of hereditary diseases. Data collection began since 1991 and was conducted on a continual basis. The main source of data on the prevalence and frequency of hereditary diseases of the nervous system register of hereditary diseases, which is carried out in 1991 with CNSRGM

Results: Created Register NZNS where recorded data on all diagnosed cases and families burdened NZNS allows the use of information for the practical needs of medical and genetic counseling.

Based on the results of determining the spectrum is formed list of diseases for the introduction of new methods for molecular diagnostics.

For the first time obtained data on the incidence rate of Duchenne myodystrophy -6.11 per 100 000, spinal amyotrophy, 3.8 per 100,000 and hereditary motosensory neuropathy - 7.2 per 100 000 population of the RM.

Conclusions: In this paper we show for the first time the distribution of common neuromuscular diseases in RM districts. Have been established statistically significant average degree of association of the cases number in the area to the total population in the area (average $\rho = 0,48$).

РЕЗЮМЕ

**НОЗОЛОГИЧЕСКИЙ СПЕКТР НАСЛЕДСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И ОСОБЕННОСТИ
РАСПРОСТРАНЕННОСТИ НЕРВНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА.**

В наследственной патологии особое место занимают поражения нервной системы, которая страдает в той или иной степени при большинстве генетических заболеваний - хромосомных, наследственных обменных, многих генетических синдромах. Одной из особенностей наследственных заболеваний является неравномерность их распределения в различных популяциях. Основываясь на данных о механизме этого явления можно планировать профилактическую деятельность.

Работа выполнена на базе научного отдела Centrul national de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM) по данным обращаемости. В работе использовалась информация о 1101 семье с 1421 пораженными и 20 видами наследственной патологии. Работа по сбору данных, начиная с 1991 года по 2011 год, велась в постоянном режиме. Основным источником данных о распространенности и частоте наследственных заболеваний нервной системы (НЗНС) послужил регистр наследственной патологии, который ведется в CNSRGM с 1991 г.

Созданный регистр НЗНС, куда занесены данные обо всех диагностированных случаях и семьях, отягощённых НЗНС, позволяет использовать информацию для практических нужд медико-генетического консультирования.

На основании результатов определения спектра НЗНС формируется перечень заболеваний для внедрения новых методов молекулярной диагностики.

Впервые получены данные о частоте распространенности миодистрофии Дюшенна -6,11 на 100 000, спинальной амиотрофии- 3,8 на 100 000 и наследственной мотосенсорной невропатии - 7,2 на 100 000 населения РМ.

В работе показана впервые распределение частых нервно-мышечных заболеваний по районам РМ. Установлена статистически достоверная средняя степень ассоциации количества случаев в районе к общей численности населения в районе (в среднем $\rho=0,48$).

Intoducere

Actualmente sunt cunoscute peste 20 mii de forme nosologice a le patologiilor umane, a căror clasificarea căror este problematică. În sistemul de clasificare internațional al Organizației Mondiale a Sănătății bolile genetice nu au fost incluse. Bolile congenitale și ereditare, în corespundere cu metodologia acceptată, sunt inserate fie la categoria „anomalii înăscute” (anomalii congenitale), fie la cele corespunzătoare organelor sau sistemelor corpului uman. Acest fapt determină dificultăți legate de estimarea cotei bolilor ereditare în populație.

În patologia ereditară un loc deosebit îl ocupă dereglările sistemului nervos, care este afectat într-o anumită măsură în cazul majorității patologiilor genetice – cromozomiale, ereditare metabolice, altor sindroame genetice. În caz de patologii cu afectarea unei grupe de sisteme de organe, anume manifestările neurologice – retard în dezvoltarea psihomotorie, episoade convulsive epileptiforme, dereglări motorii, afectarea analizatorului vizual, analizatorului auditiv și altele – mai des determină starea gravă, gradul de invalidizare și prognosticul [5]. Multe forme ale retardului dezvoltării neuropsihice sunt determinate de mutații genice, la care sistemul nervos central (SNC) este afectat ca urmare a dereglării metabolismului substanțelor și a celui energetic. Drept exemple clasice sunt fenilcetonuria (FCU), unele boli mitocondriale și peroxisomice.

Anual în lume se nasc peste două milioane de copii cu maladii ereditare. Mai mult de jumătate din ei vor muri în primii ani de viață sau vor deveni invalizi. Ceilalți vor necesita îngrijire medicală și socială permanentă [1].

Una din caracteristicile bolilor ereditare este neuniformitatea distribuției lor în diferite populații. Prin analiza mecanismului distribuției lor devine posibil de a planifica activitatea de profilaxie. Finalitatea majorității studiilor epidemiologice populaționale este elaborarea metodelor profilaxiei bolilor ereditare. Actualmente, există câteva astfel de metode: consultul medical genetic, diagnosticul prenatal, screeningul nou-născuților pentru estimarea frecvenței bolilor metabolice, dispensearizarea (cu consultul medical genetic ulterior), regimul de control al factorilor mutageni din mediul exterior.

În această ordine de idei, **scopul studiului** a fost

elaborarea unui sistem de monitoring al bolilor ereditare cu afectarea sistemului nervos în populația RM. Obiectivele necesare realizării scopului includ:

- Studiarea spectrului patologiilor ereditare cu afectarea sistemului nervos în populația RM;
- Estimarea frecvenței și indicatorilor privind răspândirea celor mai reprezentative forme nosologice.

Materiale și metode. Studiul a fost efectuat în cadrul secției științifice a Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM). În analiză au fost utilizate date de la 1101 familii cu 1421 de pacienți / afectați și 20 de forme ale patologiilor ereditare. Colectarea datelor, inițiată în anul 1991, s-a realizat continuu. Sursa de bază a indicatorilor răspândirii și frecvenței bolilor ereditare cu afectarea sistemului nervos a constitui-o registrul de evidență a patologiilor ereditare din cadrul CNSRGM, începând cu anul 1991.

Metodele clinice de cercetare aplicate în studiu au fost: neurologică, epidemiologică și genetică. Diagnosticul diferențial s-a bazat pe metodele neurofiziologice, biochimice, molecular-genetice.

Analiza statistică a datelor și construirea graficelor s-a realizat prin aplicarea limbajului și mediului de programare R (www.r-project.org). Graficele privind repartiția numărului de cazuri de patologie și numărul populației din fiecare raion au fost ajustate, deoarece dependența posibilă dintre acești doi parametri nu este una liniară ci logaritmică. Astfel, graficul include forma logaritmă a valorilor pentru liniarizare:

- pe axa OX se afla numărul de locuitori exprimat prin

$$\log(\text{Populație}) = 3 + \log(n_{\text{populație}})$$

unde $n_{\text{populație}}$ este numărul de oameni în populația unității teritoriale.

Fiecare din grafice include modelul dependenței liniare sub forma $Nr_{\text{cazuri}} \sim \log(\text{Populația})$. Pentru a estima asocierea dintre acești parametri a fost utilizată corelația în baza coeficientului Spearman, ρ

$$\rho = \frac{\sum_i (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i (x_i - \bar{x})^2 (y_i - \bar{y})^2}}$$

Pentru demonstrarea semnificației corelației, s-a calculat și valoarea p .

Datele privitor la populația fiecărui raion reprezintă datele statistice de la Biroul Național de Statistică

(www.statistica.md). Populația raioanelor, cu excepția Transnistriei, este dată pentru anul 2011. Ultimele date ale populației raioanelor din Transnistria înregistrate la BNS sunt din 1997. Denumirile raioanelor au fost prescurtate pentru utilizarea lor în grafic astfel:

<i>AN – Anenii Noi</i>	<i>HC - Hâncești</i>
<i>BL - Bălți</i>	<i>IL- Ialoveni</i>
<i>BR - Briceni</i>	<i>LE - Leova</i>
<i>BS - Basarabeasca</i>	<i>NS - Nisporeni</i>
<i>CA - Căușeni</i>	<i>OC - Ocnîța</i>
<i>CH - Cahul</i>	<i>OR - Orhei</i>
<i>CL - Călărași</i>	<i>RS - Râșcani</i>
<i>CM - Cimișlia</i>	<i>RZ - Rezina</i>
<i>CN- Cantemir</i>	<i>SD- Șoldănești</i>
<i>CR- Criuleni</i>	<i>SO- Soroca</i>
<i>CS - Chișinău</i>	<i>SR - Sângerei</i>
<i>DB - Dubăsari</i>	<i>ST- Strașeni</i>
<i>DD - Dondușeni</i>	<i>SV- Ștefan-Vodă</i>
<i>DR - Drochia</i>	<i>TL - Telenești</i>
<i>ED - Edineț</i>	<i>TR- Taraclia</i>
<i>FL-Fălești</i>	<i>UG – Gagauz YERI</i>
<i>FR- Florești</i>	<i>UN - Ungheni</i>
<i>GL - Glodeni</i>	<i>TN - Transnistria</i>

Din cauza lipsei datelor privind populația raioanelor din Transnistria acestea au fost grupate într-o singură regiune - Transnistria (TN):

<i>BD - Bender</i>
<i>TH - Tiraspol</i>
<i>TN1 - Grigoriopol</i>
<i>TN2 - Slobozia</i>
<i>TN3 - Camenca</i>

RB - Râbnita

Regiunea Gagauz YERI include raioanele:

CT - Comrat

CG - CiadârLunga

VL – Vulcănești

Frecvența bolilor s-a raportat ca numărul de bolnavi la 100000 de oameni.

Rezultatele obținute. Bolile ereditare ale sistemului nervos (BESN) constituie o parte semnificativă (2-5%) din totalul bolilor neurologice în societatea modernă [3]. Acestea reprezintă o cotă majoră în cazul bolilor ereditare monogenice și în structura patologiei neurologice, în special la copii și tineri [4].

Prevalența înaltă a BESN implică multe aspecte medico-sociale, ca urmare a severității și unui nivel ridicat de handicap, o limitare semnificativă a speranței de viață, fertilitatea, și eficacitatea tratamentului este conceput doar pentru bolile individuale. Ca rezultat, o importanță deosebită o capătă profilaxia genetică bazată pe consiliere medico- genetică (CMG).

Răspândirea formelor grave ale retardului dezvoltării neuropsihice în populația Europei reprezintă raportul 1:1000, a formelor medii sau ușoare – de la 2 la 10 %. Formele grave ale retardului mental, sunt determinate preponderent de mutații cromozomiale și malformații congenitale, cota mutațiilor genice fiind mai puțin de 20% în manifestarea gravă a retardului dezvoltării, dar sunt mai ridicate în cazul formelor medii și ușoare [1].

Acest studiu arată că spectrul de BESN în RM cuprinde 19 de forme nosologice, dintre care 15 sunt tradiționale pentru majoritatea populației.

Tabelul 1

Spectrul de BESN în RM

N/o	Formele nosologice	Tipuri de ereditate	Numărul de pacienți	Cota în structura BESN, %
1	Neuropatie motor-sensorială ereditară (NMSE)	AD*, AR**	260	18,3
2	Miodistrofie umar-scapulo-față Landouzy- Dejerine)	AD, AR	21	1,5
3	Ataxie spino-cerebelară (SCA)	AD, AR	34	2,4
4	Paraplegie spastică Strumpel	AD	11	0,8
5	Distrofie miotonică	AD	24	1,7
6	Neurofibromotos	AD	9	0,6
7	Miopatiile congenitale structurale	AD,AR, X-lincat	31	2,2
8	Distonie torsionică	AD	5	0,4
9	Miastenie	sporadic	7	0,5
10	Amiotrofie spinală	AR	137	9,6
11	Miopatia centurilor	AR	157	11,0
12	Maladia Wilson	AR	50	3,5
13	Ataxie Friedreich	AR	16	1,1
14	Fenilcetonurie	AR	87	6,1
15	Miodistrofie Duchenne-Becker	X-lincat	234	16,5
16	Boli metabolice cu dereglarea sistemului nervos		34	2,4
17	Bolile mitocondriale		52	3,7
18	Anomaliile sistemului nervos, patologiiile cromozomiale		213	15,0
19	Leicodistrofiile		39	2,7

*Nota: *AD – autosomal dominant; **AR – autosomal recisiv*

Spectrul de frecvențe nosologice BESN în RM se bazează pe 5 grupări. Două dintre acestea sunt de tipul moștenirii AD în cazul neuropatiei ereditare motor-senzoriale (NEMS), atoxiei spinocerebelare (SCA). Următoarele două sunt reprezentate de tipul moștenirii AR - amiotrofia spinală de tip I-III și miopatiile progresive ale centurilor. Încă o grupă este reprezentată de moștenirea recesivă X-lincată MDP forma Duchenne-Becker. Ponderea acestor boli constituie pentru BESN 57%, iar cota bolilor cu transmitere de tipul AD este 25%. Patru din maladiile menționate sunt cele mai populare grupuri de boli neurologice legate de bolile neuro-musculare și sunt tradițional incluse în structura "quot de bază" BESN mai multor populații investigate.

Pe lângă BESN, au mai fost identificate șase forme rare: mioplegii paroxistice, miotonia Thomsen, miotonia Becker, AP-NMSN, X-aderare. NMSN și amiotrofia spinal-bulbară Kennedy.

Datele populațional epidemiologice demonstrează perspectiva elaborării cercetărilor asupra bolilor, precum Miopatia centurilor, Bolile metabolice cu dereglarea sistemului nervos, Bolile mitocondriale și crearea unui registru de BESN în vederea implementării metodelor noi de diagnostic molecular în RM.

Frecvența bolilor ereditare neuromusculare se află pe primul loc. În literatura autohtonă și de peste hotare sunt descrise variațiile bolilor genetice neuromusculare, care diferă după tipurile de moștenire, de severitatea simptomelor individuale și de severitatea decurgerii. Pentru a determina forma (nivelul de leziune) în cazul bolilor neuromusculare întâlnite în ultimii ani pe scară largă este utilizat studiul electro-miografic, care evaluează starea sistemului neuromuscular la pacienți și la rudele de sânge. Introducerea programelor moderne de analiză statistică, prelucrarea datelor studiate și posibilitatea monitorizării pe termen lung ar permite ridicarea

calității și evidenței diagnosticului bolilor ereditare.

În urma studiului clinic și electromiografic efectuat la 600 pacienți cu boli ereditare neuromusculare, ce locuiesc în R. Moldova, potrivit registrului genetic, patologiilor ereditare neuromusculare revin 58%. Frecvențelor acestor patologii a fost de 2,35:100000 locuitori. Vârsta pacienților a variat de la 3 luni la 65 de ani, mai mult de jumătate au fost sub vârsta de 25 de ani.

Conform nivelului de degenerare a sistemului neuromuscular, cazurile au fost împărțite în distrofie musculară progresivă, atrofie musculară neurogenă (amiotrofia) și neuropatiile ereditare.

Distrofia musculară progresivă s-au înregistrat la 412 pacienți, cu frecvența de 11,5 cazuri la 100000 locuitori. Bolile ereditare neuromusculare din acest grup reprezintă 46% și includ pseudohipertrofia X-lincată, centura membrilor autozomale, glenohumerali-faciali. În subgrupul de miodistrofie X-lincată se întâlnește cel mai des la copii pseudohipertrofia, ce progresează la forma Duchenne / Becker (204 familii - 234 bolnavi) cu frecvența 6,11 la 100000 locuitori. Boala se caracterizează prin progresare continuă cu scăderea activității motorii severe. La toți pacienții s-a depistat o creștere a concentrațiilor de creatinkinază în sânge, lactat dehidrogenază de 6-20 ori, comparativ cu norma. Studiul EMG a indicat nivelul primar de afectare musculară. Forma benignă Becker se deosebește de forma cea severă prin gradul de afectare a aparatului muscular.

Formele *autozomale ale centurilor* sunt cel mai des întâlnite la adolescenții cu autosomie-recesivă a miodistrofiei Erba. Distribuția frecvențelor în RM este 4,4 la 100 000, fiind depistați 157 de pacienți, cu vârsta cuprinsă între 6 și 35 ani. În majoritatea cazurilor, boala a progresat lent, 5 femei au dat naștere la copii sănătoși. Forma autozomal recesivă de hip-umăr

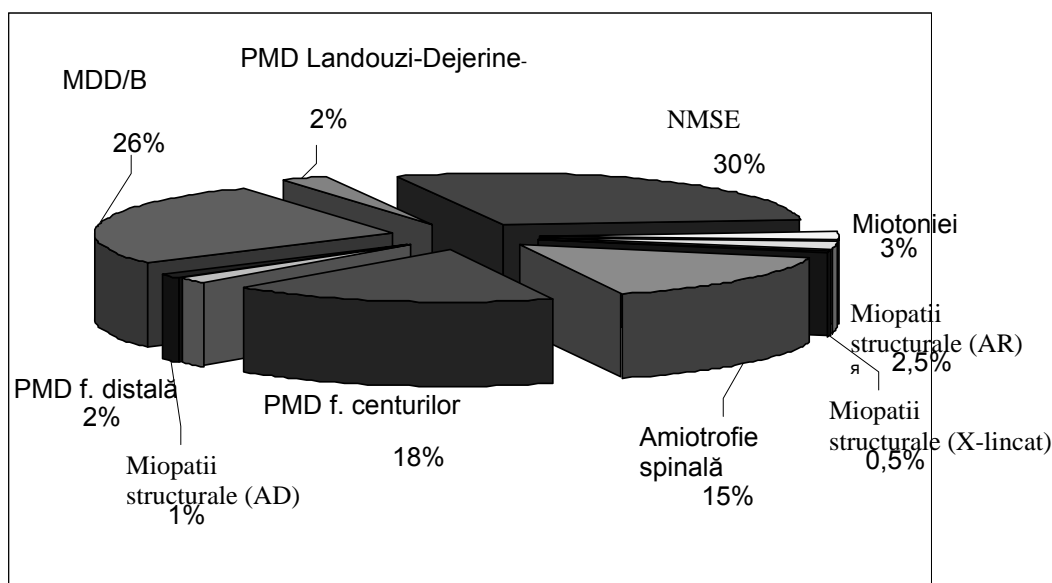


Fig 1. Structura patologiilor neuromusculare in RM

Leiden-Mobius a fost stabilită la 3 pacienți. Boala a progresat rapid și la vârsta de 7-10 ani a dus la imobilitate și dezvoltarea deformărilor. Manifestarea clinică a bolii este similară cu miodistrofia Duchenne. La un pacient cu MDP forma Erba, s-a stabilit un nou tip de mutație (fig.2) ce nu era cunoscut (datele sunt publicate la Conferința Europeană de Genetică Umană)[2].

Forma *umar-scapulo-facială* a fost regăsită la 21 pacienți. Frecvența formei date a fost de 0,58 la 100000. Acest grup este caracterizat prin polimorfism genetic și clinic. Studiarea răspândirii atrofiei la pacienții ce se aflau sub observație timp de câțiva ani a permis depistarea apariției mai multor tipuri. La câteva persoane procesul de atrofiere s-a observat la mușchii faciali, mușchii brațului, umărului, în cazul lor de la bun început în proces se implică mușchii peronieri. În 2 cazuri boala progresează din copilărie, în procesul de atrofiere erau atacați mușchii faciali, mușchii brațelor, progresând rapid asupra mușchilor tipici ai toracelui / trunchiului, bazinului până la membrele inferioare. Boală sporadică sugerează un mod autozomal-recesiv de succesiune sau de mutație primară majorarea cazuri

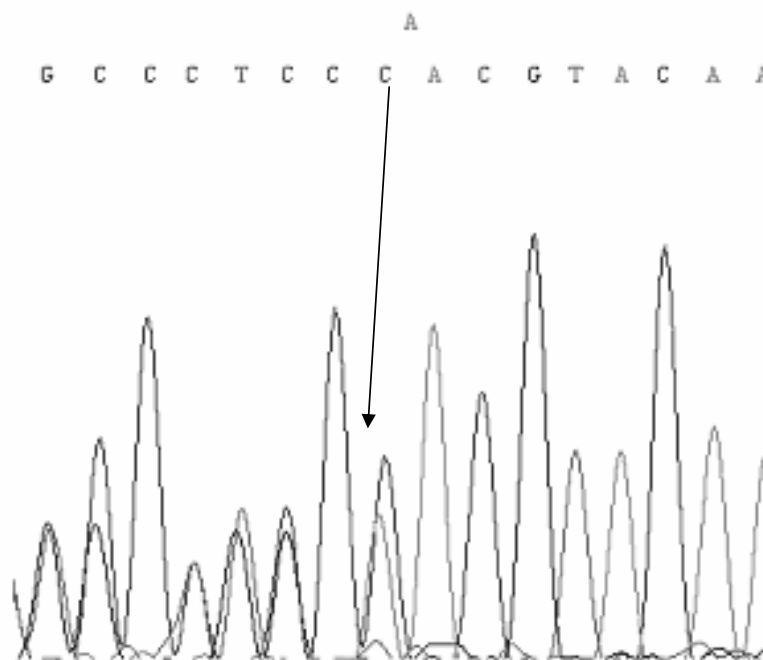
Amiotrofia spinală s-a înregistrat la 137 pacienți din 106 de familii. Răspândirea în populația Moldovei constituie 3,8 cazuri la 100 000 oameni. Frecvența bolilor ereditare neuromusculare a fost de 15%. În 97,1% din observații, putem presupune modul autozomal-recesiv de moștenire, iar în 2,9% modelul autozomal-dominant (s-a confirmat la nivelul molecular). În baza rezultatelor analizelor clinice, toate tipurile de amiotrofie au fost împărțite în patru categorii: amiotrofia la copii foarte mici, amiotrofia Verdnig-Hoffmann, amiotrofia la copii cu vârsta mai mare, la tineri

– amiotrofia Kugelberg-Welander.

La copii și tineri amiotrofia spinării s-a caracterizat prin moștenire autozomală-recesivă. Amiotrofia autozomală recesivă Verdnig-Hoffmann s-a observat la 110 pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 luni și 5 ani. La toți copiii boala s-a depistat în primul an de viață. Afecțiunea a progresat destul de rapid, încât nici unul dintre copii nu a început să meargă fără susținere. Cei mai mulți pacienți au decedat în primii ani de viață. Evidențierea amiotrofiei spinale ca autozomal-recesivă a observat la 17 dintre copiii aflați în evidență. Boala a început la 2-3 ani, apoi cu vârsta s-a dezvoltat mai încet. Pacienții au pierdut capacitatea de deplasare individuală la vârsta de 10 ani. Amiotrofia spinală autozomal-recesivă Kugelberg Welander s-a înregistrat la 7 copii juniori. Boala s-a manifestat la 4-8 ani și progresează destul de lent, evoluția clinică a bolii fiind similară cu miodistrofia Erba.

Neuropatiile motosenzoriale ereditare s-au observat la 260 pacienți din 140 familii, distribuția în Moldova fiind de 7,2 la 100000 locuitor. Printre bolile ereditare neuromusculare, ponderea lor a constituit 30%. După caracteristicile clinice, electrofiziologice și genetice s-au identificat 5 forme clinice ale neuropatiei ereditare: autozomal-dominantă CMT de tip I, autozomal-dominantă și autosomal-recesivă CMT de tip II și tip III (maladia Degerina-Sotta) și forma X-lincată.

Caracteristica tipurilor și formelor BESN identificate a permis să analizăm și distribuția patologiilor neuromusculare frecvente în diferite raioane ale republicii în ultimii 20 ani. Estimarea numărului de cazuri de DMD, SMA și CMT demonstrează cea mai mare incidență pentru municipiul Chișinău – 28, 28 și 51, respectiv.



**c.550delA
(4 exon)**

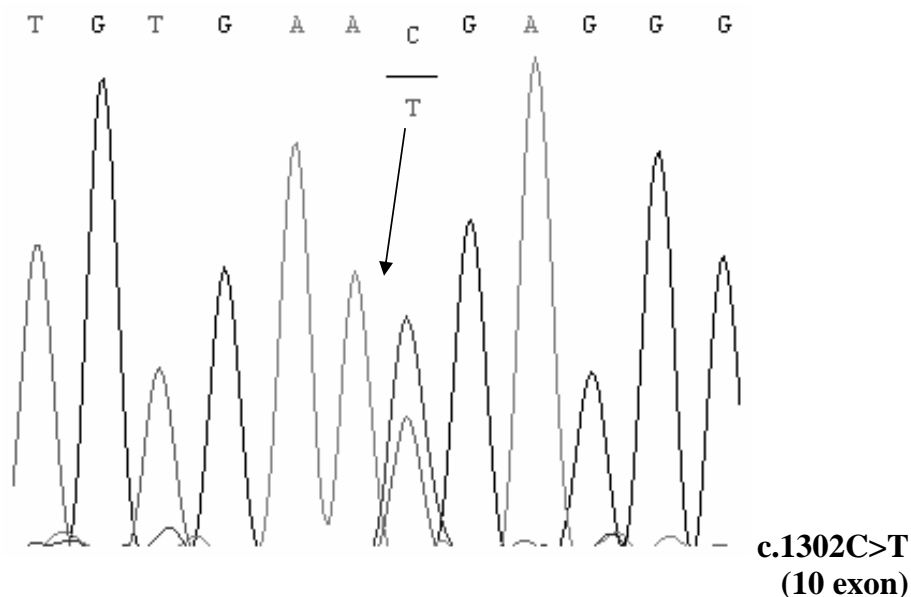


Fig 2. Detectarea mutație prin metoda secvențierea direct.

Pentru perioada evaluată nu au fost depistate cazuri (lipsă datele în registru) de DMD, SMA sau CMT în raionul Basarabeasca, Vulcănești, Drochia.

Regiunea Transnistria se caracterizează printr-un număr semnificativ înalt al cazurilor de MDD și CMT, comparativ cu celelalte raioane, exceptând municipiul Chișinău.

Numărul maximal de cazuri de DMD a fost stabilit în raionul Hâncești – 12 cazuri, câte 7-9 cazuri în rr.Călărași; Anenii Noi; Cimișlia; Criuleni; Ungheni; Tighina, câte 5-6 cazuri au fost depistate în mun Bălți, r. Leovo; Strășeni, Orhei; Râșcani; UTA Gagauzia. Luând în considerare transmiterea lincată cu X, consultul femeilor în localitățile respective trebuie să fie realizat cu colectarea sistematică a informațiilor în aspectul genealogic și, după necesitate, efectuarea diagnostică-

rii indirecte pe ADN a prezenței genei mutante.

Cel mai mare număr de cazuri SMA (7 cazuri) s-a înregistrat în raionul Călărași, câte 5-6 cazuri în Bender, Cahul, Criuleni, Orhei, Soroca, Taraclia, UTA Gagauzia. Parțial incidența mare a SMA, ca boală cu transmitere autozomal-recesivă, în regiunile de sud se explică prin faptul că acestea reprezintă teritorii populate de bulgari și gagauzi, care se caracterizează prin căsătorie asortată etnică, adică prioritatea căsătoriilor dintre membrii aceleiași etnii. Acest factor induce izolarea populației și, ca urmare, influențează formarea structurii genetice a populației.

CMT, preponderent a cazurilor cu transmitere autozomal-dominantă, a fost evidențiată în special în mun. Bender și Ungheni (câte 17 cazuri); în raioanele Ștefan Vodă, Strășeni, Soroca, Edineț, Criuleni, Cimișlia, Râb-

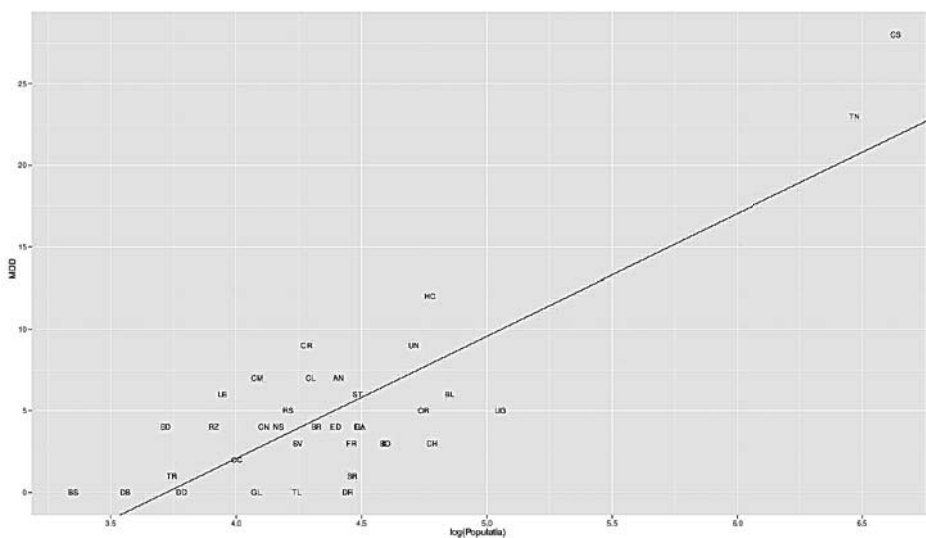


Fig.3. Distribuția incidenței MDD în diferite raioane din RM.

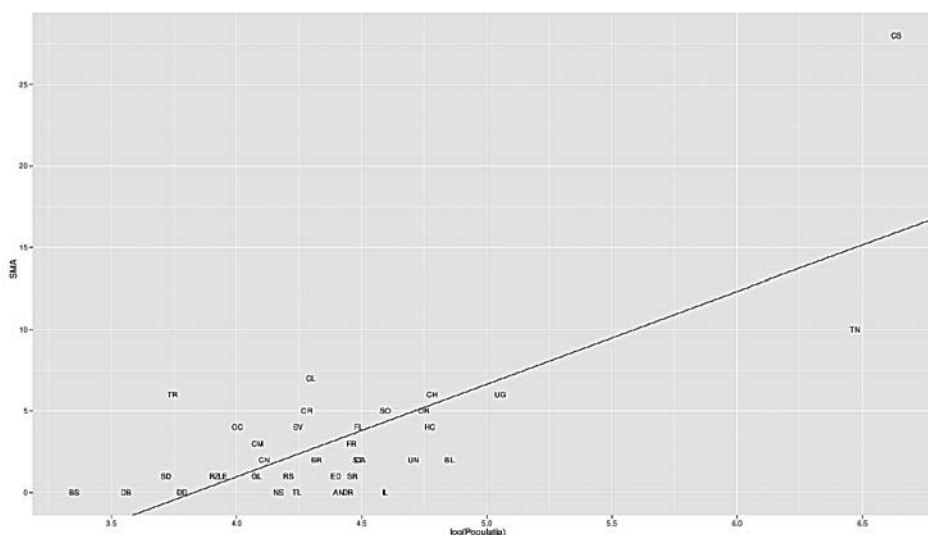


Fig 4. Distribuția incidenței SMA în diferite raioane din RM.

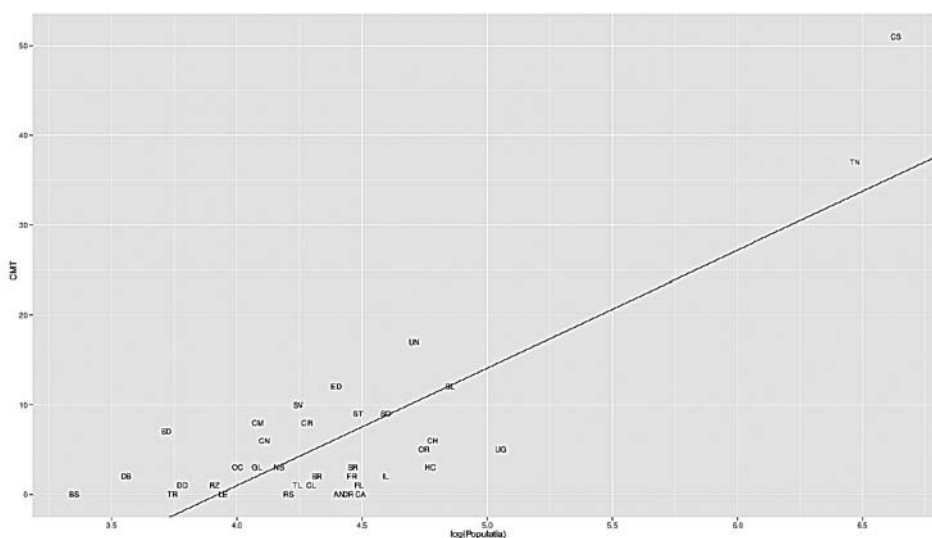


Fig 5. Distribuția incidenței CMT în diferite raioane din RM.

nița și mun. Bălți s-au înregistrat câte 8-12 cazuri.

În general nu s-a demonstrat că ar exista vreo legătură în distribuția frecvențelor, cu excepția celor legate de numărul populației în raioanele studiate.

Analiza distribuției cumulative a frecvențelor în populație arată că în cca 23 % din raioane prevalează MDD. SMA a fost înregistrată mai mult în 4,5 % din raioane. Pentru 6,8% din raioane nu au fost obținute date. Celelalte raioane se caracterizează prin frecvență înaltă a cazurilor de CMT.

În general, asocierea dintre numărul de cazuri și populația pe raioane nu este una puternică, ci medie. Astfel, toate valorile de asociere pentru fiecare patologie exprimate prin coeficientul Spearman ρ sunt cuprinse între 0,46 și 0,5 (tab. 2).

Este important de menționat că, deși asocierea este medie, aceasta este statistic semnificativă, ce asigură utilizarea acestei în studiile epidemiologice ale BESN.

Tabelul 2

Asocierea numărului de cazuri de patologii și populația în raioane

Patologia	Valoarea ρ	Valoarea p
MDD	0,49	0,0027
SMA	0,50	0,0018
CMT	0,46	0,0047

În acest sens, studiile epidemiologice a BESN în diferite regiuni și crearea registrului a BESN în țară are o relevanță deosebită pentru serviciile medicale neurologice și genetice.

Concluzii

1. Registrul de evidență a bolilor ereditare a sistemului nervos, creat din 1991, unde au fost înregistrate toate datele despre cazurile diagnosticate și despre familii, cu patologia ereditară prezentă, permite utilizarea informațiilor în scopurile practice a consultului

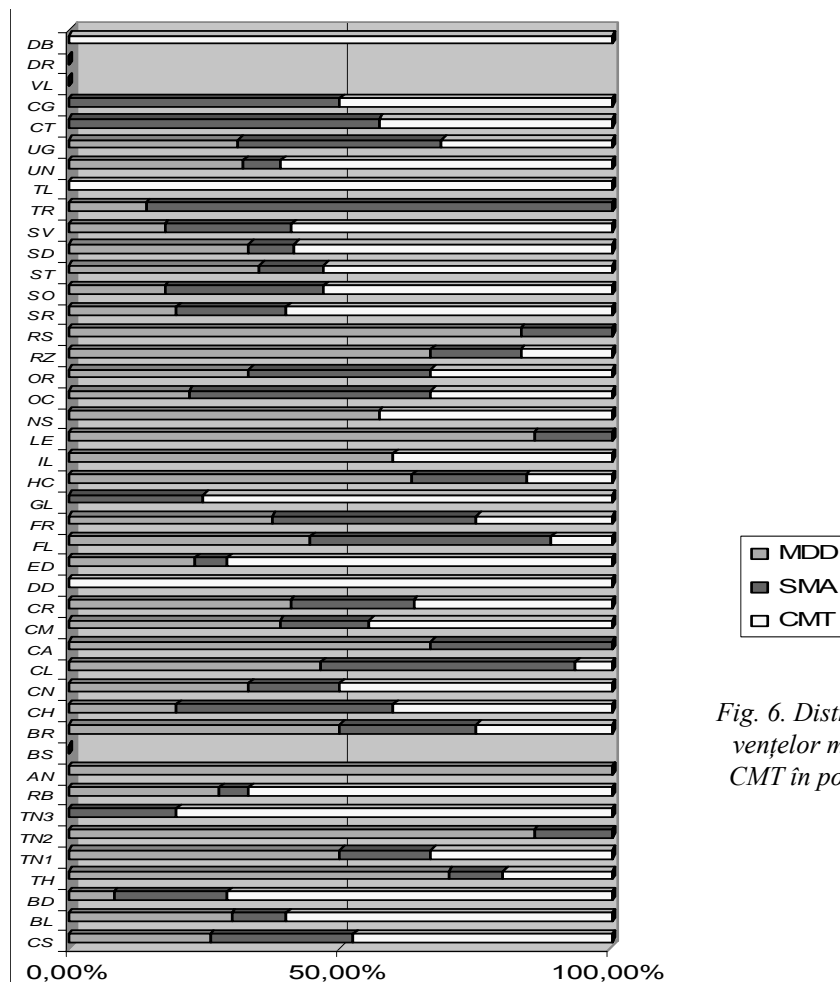


Fig. 6. Distribuția cumulativă a frecvențelor maladiilor MDD, SMA și CMT în populația RM, pe raioane.

medical genetic.

2. Rezultatele studiului spectrului nosologic al bolilor ereditare ale sistemului nervos în Republica Moldova permit alcătuirea listea maladiilor pentru elaborarea și implementarea metodelor de diagnostic molecular.

3. În premieră a fost demonstrată repartiția patologiilor pe teritoriul RM. S-a stabilit asocierea medie semnificativă dintre numărul de cazuri ale patologiilor și populația raioanelor (în medie $\rho=0,48$). Rezultatele obținute au importanță practică medicală, deoarece pot fi aplicate în monitoringul patologiilor în raioane și consultul medical genetic al familiilor, inclusiv în baza diagnozei ADN. De asemenea ele sunt valoroase în consultul prenatal, pentru evitarea nașterii unor copii cu patologii congenitale.

Bibliografie

1. Харнер П. Практическое медико-генетическое

консультирование. Перевод с англ. -М.: Медицина, 1984. 302с.

2. Sacara V., Ilina E. Primary calpainopathy, the new mutation detected in the CAPN3 gene (the case of Moldavian LGND2A patient, Abstracts of the European Human Genetics Conference, Nice, France, June 16-19, 2007. European Journal of Human Genetics, Vol 15, s.1, p. 184.

3. Davis M.B., Rosenberg R.N., Harding A.E. Molecular genetics and neurologic disease: an introduction. In: Rosenberg R.N., Prusiner S.B., DiMauro S. et al. (eds.) The molecular and genetic basis of neurological disease. Bosto: Butterworth-Heinemann, 1993: 3-20.

4. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование в неврологии, М.: Медицина, 2002. 591с.

5. McMillan J.C., Harper P.S.. Clinical genetics in neurological disease. J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.-1994, Vol.57, N1, p. 4-15.

V. Petrovici, S. Babuci
**INFECȚIA HIDATICĂ UMANĂ: CONSIDERAȚIUNI EVOLUTIVE
ALE HIDATIDOZEI CHISTICE HEPATICE LA COPIL**
IMSP ICȘDOSMșiC, SAPC - profil pediatric, obstetrico-ginecologic.
USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Științific „Infecții chirurgicale la copii”

SUMMARY

**HUMAN HYDATID INFECTION: EVOLUTIONARY CONSIDERATIONS
OF CYSTIC HIDATIDOSIS HEPATIC OF THE CHILDREN**

Key words: Human hidatidosis, morbidity, liver hidatidosis, child.

Background. Pediatric echinococcosis present increased frequency of 12.1-33.0% cases annually in human hidatidosis morbidity surgically solved. This fact is a conclusive argument for conducting studies on evolutionary features of hidatidosis in children.

Material and methods. The study is based on retrospective and prospective analysis of 394 cases of clinical and pathological cystic hidatidosis solved surgically in children aged 2-18 years.

Results and discussion. The analysis was performed in children with cystic hidatidosis of the liver. It was established a high frequency of primary hidatidosis in 86.5% cases, including 76.1% cases of high prevalence of isolated forms, compared with 10.4% cases of associated forms. The recurrent forms of the disease were recorded in 13.5% cases, including isolated hepatic lesions in 11.0% cases and polyorganic injuries in 2.5% cases. The associated forms were identified in 12.9% cases and the major part presented liver and lung hidatidosis association in 49.0% cases of primary infection and in 11.8% cases of recurrent forms. In relation to the children's age the hidatidosis had a higher frequency in schoolchildren of 6-12 years (45.2%) and pre-teens children of 12-15 years (29.7%). The multiple cysts was an evolutionary feature identified in these children, being more common in children aged 2-12 years (42.7% cases) compared with adolescents of 12-15 years (25.6% cases).

Conclusion. Cystic hidatidosis disease in children is a resistant parasitic infection with high recurrence in 78.7% cases. Hidatidosis present frequently an asymptomatic evolution, including advanced forms and serious complications associated with a recurrence frequency of 5.8-24.5% cases annually.

РЕЗЮМЕ

ГИДАТИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КИСТОЗНОГО ГИДАТИДОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

Ключевые слова. Эхинококкоз человека, заболеваемость, кистозный гитадидоз печени, дети.

Актуальность проблемы. Заболеваемость эхинококкоза у детей по отношению с общей зарегистрированной послеоперационной заболеваемостью эхинококкоза человека составляет 12,1%-33,0% в год, то что является объективным аргументом для углубленного исследования клинико-морфологических особенностей течения эхинококкоза у детей

Материалы и методы В данной работе представлены результаты проведенного клинико-анатомического анализа частоты эхинококковой болезни у детей. Наблюдения касающиеся 394 детей оперированных по поводу первичного и рецидивирующего эхинококкоза печени в возрасте 2-18 лет.

Результаты. Выявлено преобладание изолированной формы первичного эхинококкоза -76,1% по сравнению к сочетанной -10,4%. При рецидивирующем эхинококкозе изолированная форма составила 11,0%. При сочетанном поражении преобладала печеночно-легочная форма - 49,0%. Одной, из особенностей эхинококкоза в детском возрасте составило преобладание множественного кистозного поражения печени у детей раннего возраста (2-12 лет) составляющие 3,7% - 39,0% по сравнению со старшим возрастом - 25,6% (12-15 лет).

Заключение. Эхинококкоз у детей является достаточно резистентной патологией с высокими способностями паразита к репродукции, составляя до 78,7%исследуемых случаи с частым асимптоматическим течением при различных формах, включительно при осложнениях и высокими рецидивроанием, частотою 5,8-24,5%.

Actualitatea temei. Hidatidoza (*Echinococosa*) umană – hidatidoza chistică umană (HCU), este o problemă actuală de sănătate publică pentru multe țări ale lumii [8, 5, 6], inclusiv pentru Republica Moldova [1, 2, 3, 4], datorită impactului medico-biologic, economic și social sever pe care îl prezintă. Morbiditatea sporită prin hidatidoză umană generează sechele importante atât înainte, cât și după aplicarea tratamentului chirurgical [5], reprezentând o problemă de veacuri, destul de frecvent întâlnită la copii [2]. Printre cele mai periculoase specii ale agentului parazitar în echinococoză umană se identifică *Echinococcus multilocularis* (Echinococoză chistică alveolară), *Echinococcus vogeli*, *Echinococcus oligarthrus* (Echinococoză polichistică) și *Echinococcus granulosus* (Echinococoză chistică), ultima fiind una din cele mai frecvente forme cu afectare umană, inclusiv la copil [10, 7]. Unele surse de literatură sugerează posibilitatea contaminării intrauterine, transplacentare a copilului, în baza depistării hidatidozei chistice la copii cu vârsta de 3 luni, de la mamă cu hidatidoză hepatică [8].

Conform unor surse bibliografice autohtone (Stancu M, etc., 2001, Lungu V. etc., 2008) [3], dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoza chistică, prin infestarea parazitara a omului, în ultimele decenii în Republica Moldova manifestă o tendință de creștere, aceasta a progresat de la 64 cazuri (a.1980) la 209 cazuri anual (a.2007) cu un maxim în perioada anului 2003 (233 cazuri). Analiza retrospectivă a datelor SAPC a IMSP ICȘDOSMȘiC, efectuată pe o perioadă de 13 ani (1990-2002), relevă că dinamica cronologică a hidatidozei la copii (512 cazuri) și ginecopate (4 cazuri) după datele SAPC (Figura 1), în această peri-

oadă a înregistrat un *minim* de cazuri în anii 1992 (18 cazuri) cu o tendință de creștere, care în consecutivitate a atins un *maxim* în perioada anilor 2001- 2002 (67-69 cazuri), ponderea majoră constituind echinococoză chistică la copii.

Dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoză rezolvată chirurgical și morfopatologic investigată anual, relevă rolul impunător în morbiditatea hidatidozei umane a echinococozei cu infestarea copiilor, care în coraport cu hidatidoza generală înregistrată a oscilat de la 12,1% cazuri (1992) la 33,0% cazuri (2001), ceea ce constituie un argument concludent pentru efectuarea unor studii aprofundate asupra particularităților clinico-anatomopatologice evolutive ale hidatidozei la copii.

Scopul studiului constă în evaluarea particularităților evolutive și anatomopatologice ale hidatidozei chistice la copil și complicațiilor asociate.

Materialul și metodologia cercetării. Studiul este bazat pe analiza clinico-anatomopatologică retrospectivă și prospectivă a unui eșantion reprezentativ de 394 cazuri de hidatidoză chistică rezolvată chirurgical la copii cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani în perioada anilor 1996-2007- Investigațiile morfopatologic sau efectuat prin utilizarea metodelor de diagnostic histopatologic *in vivo* la baza Secției Anatomie Patologică Centralizată a IMSP ICȘDOSMȘiC și Laboratorului științific „Infecții chirurgicale la copii” USMF „N.Testemițanu” În 5 cazuri de hidatidoză hepatică la copii cu vârsta 1-3 ani (2 cazuri) și 3-6 ani (3) născuți în maternitatea IMSP ICȘDOSMȘiC s-a efectuat un studiu retrospectiv al complexelor placentare în revizuirea posibilității contaminării intrauterine, intranatale a copiilor.

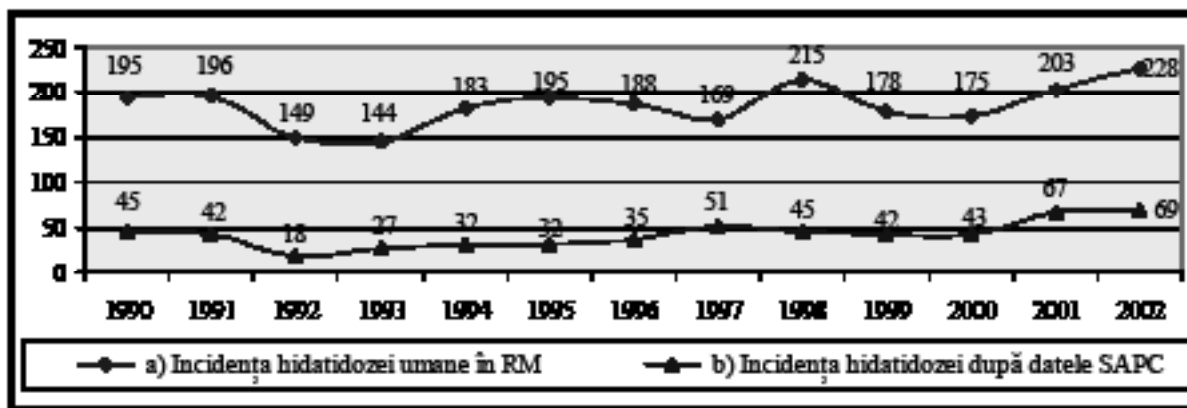


Fig.1 Dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoză chistică umană rezolvată chirurgical: a) conform datelor de literatură; b) conform datelor SAPC IMSP ICȘDOSMȘiC

În scopul evaluării particularităților clinico-anatomopatologice evolutive ale hidatidozei la copil, pacienții au fost examinați conform unui plan de explorări clinico-morfopatologice *in vivo*, luând în calcul concepțiile teoretico-științifice expuse în lucrările științifice realizate de Гилевич Г.С. (1990), Gudumac E.

(2001); Пулатов А. Т.(2004), Țibîrnă C. (2009) etc. privind principiile de bază cu referință la hidatidoza umană.

Evaluarea manifestărilor clinico-evolutive ale hidatidozei chistice hepatice la copii s-a bazat pe datele furnizate de examinările clinico-anamnestice,

imagistice, și ale macroscopiei intraoperatorii, care a inclus: anamneza, rezultatele explorărilor de laborator, ecografia tomografia computerizată și rezonanța magneto-nucleară, ultima fiind aplicată la pacienții cu localizare dificilă și în formele cu complicații, precum și scintigrafia hepatică cu utilizarea preparatului radiofarmaceutic (RF) - ^{99m}Tc - hepatat, doza uzuală fiind de 40 MBq.

Rezultate și discuții. Rezultatele analizei retrospective a morbidității hidatidozei la copii conform datelor examinărilor morfopatologice ne demonstrează

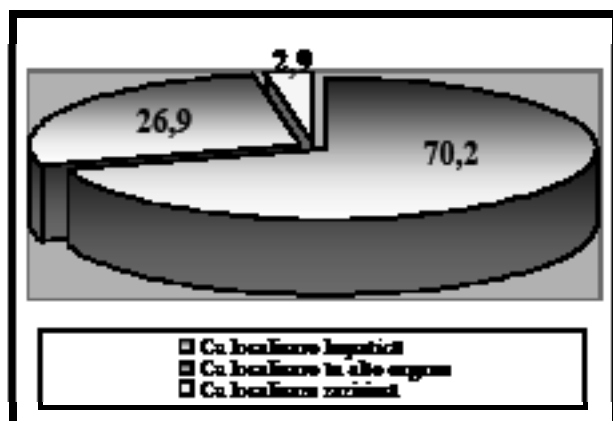


Figura 1. Frecvența hidatidozei la copii după localizare.

În conformitate cu datele redade în figura 2, frecvența majoră a constituit-o hidatidoza cu afectare primară – 341 (86,5%) cazuri, cu predominarea formei izolate de afectare a ficatului – 300 (76,1%) cazuri. Forma primară, asociată cu afectarea concomitentă a unuia sau a mai multor organe, s-a atestat în 41 (10,4%) cazuri.

Formele recidivante ale maladiei în această perioadă s-au înregistrat în 53 cazuri (13,5%), leziunile izolate ale ficatului constituind 11,0 % (43 cazuri), comparativ cu cea poliorganică – 10 (2,5%) cazuri din totalitatea bolnavilor lotului de studiu. În formele cu afectare asociată – 51 (12,9%) cazuri, ponderea majoră a constituit-o hidatidoza hepatică asociată cu cea pulmonară – 25 (49,0%) cazuri în hidatidoza primară și 6 (11,8%) cazuri în cea recidivantă (Figura 3).

Conform repartiției pacienților după sexe (Figura 4), frecvența hidatidozei la copiii de sexul masculin a constituit 212 cazuri (53,8%), comparativ cu cel feminin – 182 cazuri (46,2%).

Structura în funcție de perioadele de vârstă denotă frecvența majoră a hidatidozei la copiii cu vârsta de 6-12 ani (perioada școlară mică) – 178 (45,2%) cazuri, cu o predominare ușoară a pacienților de sexul feminin în acest lot (Figura 5). Valorile minime ale morbidității au fost înregistrate la copii de vârstă fragedă (1-3 ani) cu doar 5 cazuri (1,27%) de maladie. Un număr mare de bolnavi s-a atestat la vârsta de 12-

predominarea hidatidozei cu afectarea hepatică, constituind 70,0% comparativ cu alte localizări (Figura 1.). Dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoză chistică hepatică retrospectiv morfopatologic investigată, în perioada a.a. 1996 – 2007, indică o creștere semnificativă, de la 18 cazuri (a.1996) la 26 cazuri (a.2007), cu un maximum în 2001 (49 cazuri) și 2002 (52 cazuri), cu predominarea hidatidozei primare - 37 (75,5%) și 47 (90,4%) cazuri, respectiv, hidatidoza recidivantă constituind în aceiași ani 24,5% și 5,8%, respectiv (Figura 2).

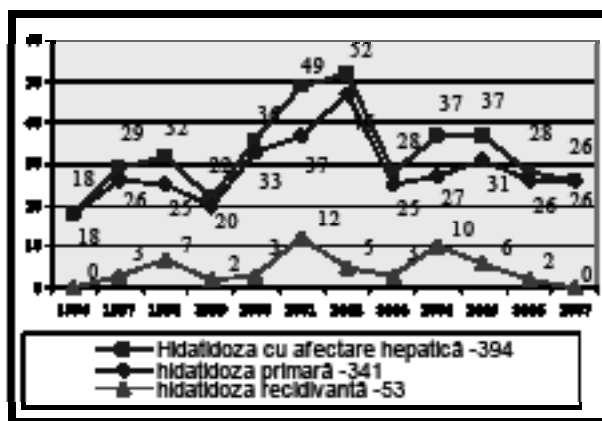


Figura 2. Dinamica cronologică a hidatidozei chistice/echinococozei la copii după cazurile rezolvate chirurgical în perioada a.a.1996-2007.

15 ani (117 cazuri - 29,7%), comparativ cu cei cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani, la care maladia s-a atestat doar în 60 (15,23%) cazuri.

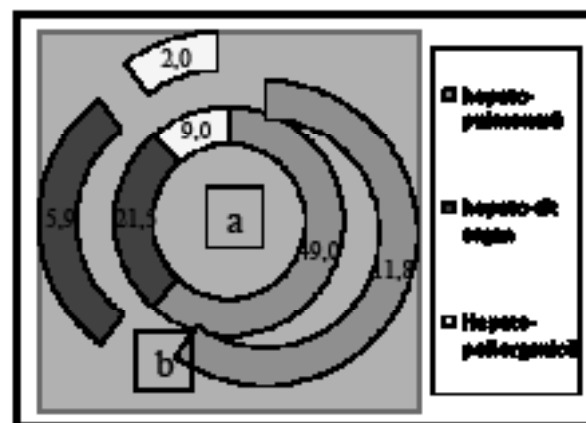


Fig. 3. Repartiția hidatidozei asociate în forma primară (a) și recidivantă (b)

Evaluarea în funcție de debutul manifestărilor clinice denotă că în 129 cazuri (37,8%) cu formă clinico-evolutivă primară manifestările clinice ce au determinat adresarea la medic și investigația copiilor au debutat cu 1-3 săptămâni – 1,5 luni înaintea adresării. La majoritatea copiilor cu formă recidivantă – 42 (79,2%) cazuri, recidiva hidatidozei hepatice a fost diagnosticată după 3-11 ani de la intervenția chirurgicală.

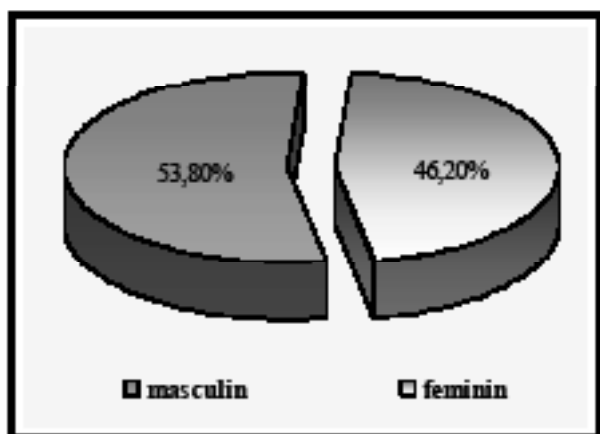


Fig. 4. Repartiția pacienților în lotul general, în funcție de sexe.

cală efectuată în legătură cu hidatidoza primară. În 98 (24,9%) cazuri de hidatidoză hepatică, diagnosticul de chist hidatic hepatic a fost stabilit ocazional, cu predilecție în forma primară.

Comparativ cu hidatidoza recidivantă, hidatidoza primară, în 54 (15,8 %) cazuri, a fost diagnosticată în cadrul unor maladii asociate, printre cele mai frecvente fiind: IRVA - 24 (7,0%) cazuri, pielonefrită - 13 (3,8%) cazuri, varicelă - 2 (0,6%) cazuri, bronhopneumonii - 4 (1,2%) cazuri, gastroduodenite - 5 (1,5%) cazuri, purpură trombocitară - 1 (0,3%) caz, traumatism cranio-cerebral - 2 (0,6%) cazuri și abdominal - 3 (0,9%) cazuri.

Analiza datelor de anamneză, în majoritatea cazurilor - 296 (75,1%), în ambele forme evolutive a înregistrat un echilibru al diversității manifestărilor clinice. Din cele mai frecvente au fost observate: grețuri - 120 cazuri (40,5%), sindrom algic în hipocondrul drept sau stâng - 62 cazuri (20,9%), oboseală și senzații de greutate în abdomen - 59 cazuri (20,0%), icter tranzitoriu - 10 (3,4%), hepatomegalie cu asimetrie de abdomen - 45 cazuri (15,2%). În 145 de cazuri (49,0%) au fost prezente 2-3 semne clinice. În 2,5% (10) cazuri, conform datelor anamnestice, la copiii cu hidatidoză hepatică depistată la vârsta de 6-12 ani s-a constatat infestarea și a unuia dintre părinți.

Rezultatele investigațiilor de laborator asupra evoluției hidatidozei în ambele forme au evidențiat: anemie - 32 (8,12%) cazuri, eozinofilie - 9 (2,84%) cazuri, leucocitoză - 37 (9,4%) cazuri, leucopenie - 3 (0,76%) cazuri. De asemenea, la 112 (28,43%) copii a fost depistată hipoproteinemie, la 36 (9,14%) copii - hipertransaminazemie, la 24 (6,09%) copii - nivel sporit al ureei serice.

Studiul topografic, efectuat prin metode instrumentale-morfologice (imagistice) și intraoperatorii, a stabilit afectarea cu predilecție a lobului drept - 211 (53,6 %) cazuri, lobul stâng - 82 (20,8%) cazuri, și a ambilor lobi - 48 (12,2%) cazuri (Figura 6). De asemenea și la pacienții cu hidatidoză recidivantă mai

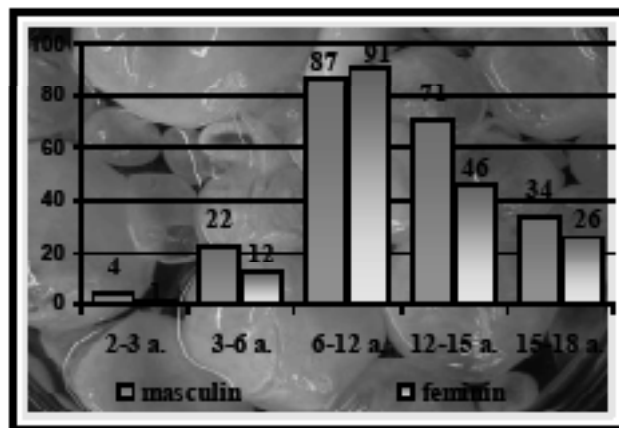


Fig.5. Repartiția lotului general în funcție de sex și vârstă.

frecvent a fost afectat lobul drept - 38 (9,6%) cazuri, comparativ cu cel stâng - 9 (2,3%), și concomitentă a ambilor lobi - 6 (1,1,5%) cazuri.

În funcție de localizare a chisturilor, în raport cu suprafețele anatomice ale ficatului la revizuirea macroanatomică intraoperatorie, s-a evidențiat ponderea majoră de localizare chistică pe suprafața diafragmatică 164 (41,6%) cazuri, comparativ cu cea viscerală - 65 (16,5%) cazuri, marginea anterioară - 115(29,2%) cazuri, profunzimea ficatului -15(3,8%) cazuri și zona posterioară -35(8,9%) cazuri.

În funcție de dimensiuni în hidatidoza chistică primară ponderea majoră a revenit chistului hidatic de dimensiuni majore (10-15 cm) - 136 (45,6%) cazuri cu un volum de lichid ce depășea 500 ml, iar în hidatidoza recidivantă a chistului de dimensiuni medii (5-10 cm) - 34 (41,5%) cazuri cu volumul de lichid în jur de 200 ml.

Evaluarea în raport de numărul formațiunilor chistice, denotă ponderea majoră a chistului hidatic solitar, care în hidatidoza primară a constituit 259 (65,7%) cazuri cu predominarea chistului de dimensiuni majore - 136 (34,5%) cazuri. Chistul multiplu a constituit 20,8% (82 cazuri). În hidatidoza recidivantă chistul solitar a înregistrat 35 (8,9%) cazuri cu ponderea majoră a chistului de dimensiuni medii - 34 (8,6%) cazuri.

În raport de vârstă și lobi, în structura hidatidozei primare s-a stabilit predominarea afectării concomitente lobi cu predilecție la vârsta fragedă (2-3 ani), constituind - 6,3% (3 cazuri) și la vârsta preșcolară (3-6 ani) - 20,3% (10 cazuri) comparativ cu cea a lobului drept - 0,5% și stâng - 1,2% (Figura 6.) O particularitate evolutivă atestată în acest lot a fost chistul multiplu, fiind mult mai frecvent de asemenea la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 - 12 ani, oscilând între 3,7% (la 2-3 ani) - 39,0% (6-12 ani), comparativ cu vârsta adolescentă 25,6% (12-15 ani) (Figura 7).

În lotul de pacienți cu hidatidoză hepatică recidivantă, de asemenea mai frecvent a fost afectat lobul

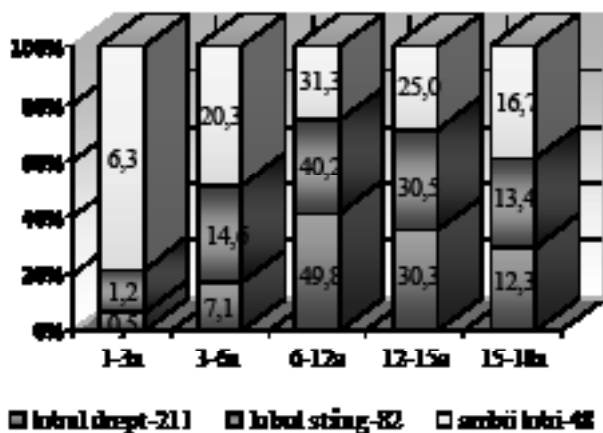


Fig. 6. Structura hidatidozei primare în funcție de vârstă și localizarea topografică

drept 38 (71,7%) cazuri, ponderea majoră a chistului multiplu 8 (44,4%) cazuri, s-a atestat în perioadele de vârste ale preșcolarului și școlarului mic (5 - 12 ani), prima recidivă fiind diagnosticată după 3 ani cu prezența a 2 formațiuni chistice în locul chistului primar (Figura 8).

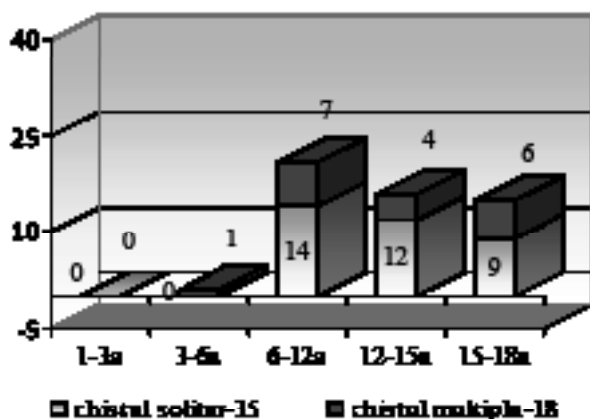


Fig. 8. Structura hidatidozei recidivante în funcție de vârstă și numărul formațiunilor.

În conformitate cu cele expuse mai sus prin analiza histogramelor (Figurile 10-11) de distribuție a chisturilor în clase în baza dimensiunilor acestora (mici – 0,6-5cm; medii – 5 cm; majore 10-15 cm; gigantice > 15 cm) în hidatidozele primare cu chist solitar (A), s-a stabilit că incidență maximă la copii au chisturile de dimensiuni voluminoase (majore (3) - 36% și de dimensiuni gigantice (4) - 16%), constituind 52% din cazuri. Centrul de distribuție a frecvențelor în lotul chistului solitar are o înclinare spre dreapta, deci o tendință de dezvoltare a chistului voluminos. Totodată, în comparație cu chistul solitar, în chistul multiplu (B), centrul de distribuție a frecvențelor are o simetrie de stânga, deci o tendință de dezvoltare a chisturilor mici

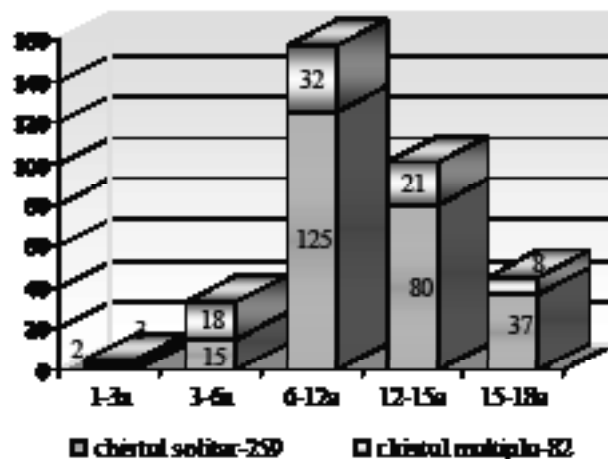


Fig. 7. Structura hidatidozei primare în funcție de vârstă și numărul formațiunilor.

Analiza retrospectivă a hidatidozei recidivante denotă că la etapa diagnosticului primar a hidatidozei chistice hepatice a predominat hidatidoza primară cu chist solitar, constituind 42

(79,2%) cazuri, comparativ cu cel multiplu – 11 (20,8%) cazuri (Figura 9)

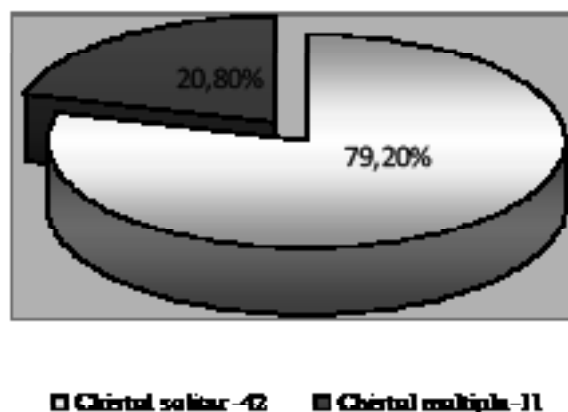


Fig. 9. Structura hidatidozei primare în chistul hidatic recidivant

- 39% și medii – 34%. Totuși chisturile voluminoase (3, 4) au alcătuit 27% din cazuri, ceea ce demonstrează prezența lor și în chistul multiplu la copii.

Metodele instrumentale – morfologice, cu predilecție a celor USG utilizate la diferite etape

clinico-evolutive ale maladiei au permis determinarea unor particularități morfologice ale chistului hidatic hepatic în caz concret, ca cele ale formei chistului, din care 14,2% (56 cazuri) fiind constatat aspectul oval-alungit și diverticulos, aspect poliseptal cu vezicule fiice (Figura 12), detașări ale endomembranei chistului (Figura 13).

Concomitent cu diversitatea particularităților evolutive ale hidatidozei constatate, în chistul hidatic hepatic la copii, în cadrul studiului au depistat și alte

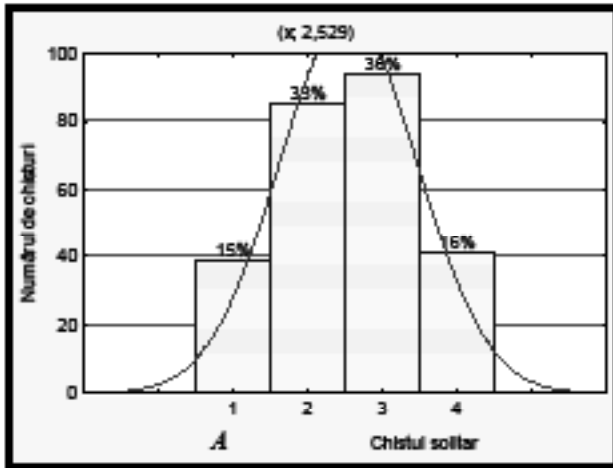


Fig. 10. Histogramele de distribuție a chisturilor în clase în baza dimensiunilor acestora în hidatidoza primară cu chistul solitar (A), unde 1 – chisturi de dimensiuni mici, 2 – chisturi de dimensiuni medii, 3 – chisturi de dimensiuni majore, 4 – chisturi gigante.

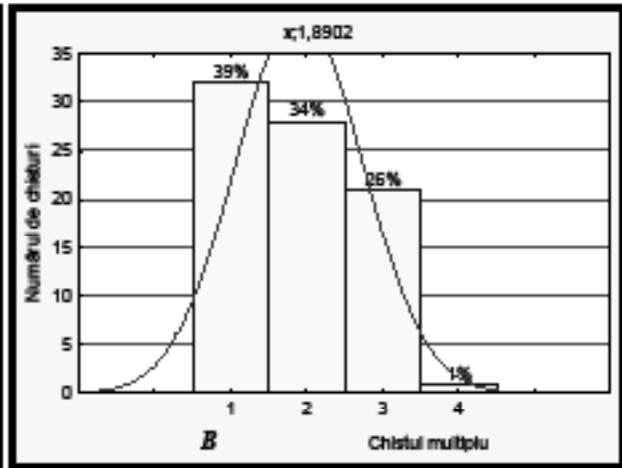


Fig. 11. Histogramele de distribuție a chisturilor în clase în baza dimensiunilor în hidatidoza primară cu chist multiplu (B), unde 1 – chisturi de dimensiuni mici, 2 – chisturi de dimensiuni medii, 3 – chisturi de dimensiuni majore, 4 – chisturi gigante.

particularități evolutive ale chistului hidatic hepatic, așa ca chistul mortificat în diverse aspecte macro-microscopice, prezența diverselor forme ale calcificatelor în zona periparazitară a parenchimului etc.

Prin investigațiile anatomopatologice *in vivo* s-a stabilit că chistul hidatic hepatic, ca entitate nosologică, morfologic reprezintă o formațiune de volum cu o diversitate de dimensiuni, forme, exprimând stadiul larvar al parazitului în hidatidoza primară și recidivantă. În cadrul evaluării particularităților ficatului, în paralel, s-a constatat că în perioada de vârstă a școlului mic (6-12 ani), dimensiunile lobilor hepatici în medie la vârsta de 6-8 ani au constituit: 11,5×12×4,5 cm lobul drept și 9,3×11×3,7 cm lobul stâng comparativ cu vârsta de 9-12 ani, unde în medie lobul drept a înregistrat 13,7×14,5×5,3cm, iar cel stâng - 9×13,2×4,2 cm. O particularitate relevantă, este că stroma hepatică, histologic, la copii până la vârsta de 8-10 ani, reprezintă frecvent, o cantitate mai mică de țesut conjunctiv, ceea ce a caracterizat parenchimul hepatocelular ca o structură monomorfa în întregului organ, unitățile morfofuncționale (lobul clasic, lobul portal și acinusul hepatic) fiind apreciate neuniform, cu dificultate, comparativ cu vârsta de 11-12 ani. Acest fapt explică predominarea formațiunilor chistice de dimensiuni medii, majore și adesea evoluția asimptomatică.

O altă particularitate constatăată la copii o constituie diversitatea aspectelor de formă a formațiunilor chistice. În 3 cazuri de hidatidoză chistică primară, rezolvată chirurgical la copii cu vârsta de 8-11 ani, cu diagnosticul imagistic preoperatoriu de chist multiplu al lobului drept, intraoperator nu s-a depistat doar un singur chist hidatic cu prezența a 2-3 și mai multe proeminenții diverticuloase, unele având lungimea de 3-4 cm (Figura 14), acesta fiind un moment de risc în nuclearea larvochistului.



Fig. 12 Chistul hidatic în aspect poliseptal cu vezicule fiice (→); Ecografie



Fig. 13 Chist hidatic cu endomembrana (→) parazitară detașată. Ecografie.

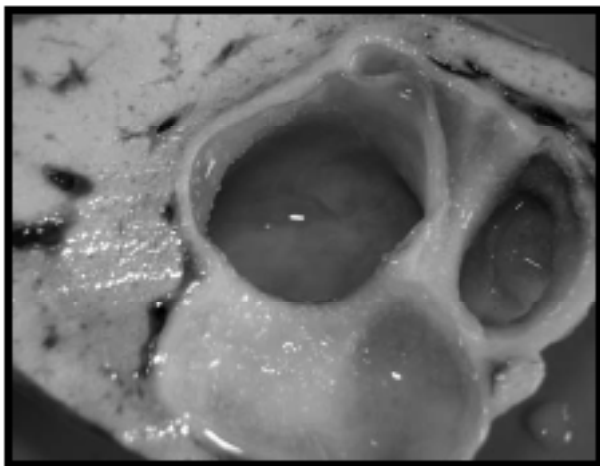


Fig. 14. Chist hidatic 7,1x6,3cm cu multiple diverticule. Macropreparat.

În cadrul examinărilor histopatologice *in vitro* ale elementelor structurale și germinative ale larvochistului, în cadrul chistului evolutiv s-au constatat diverse

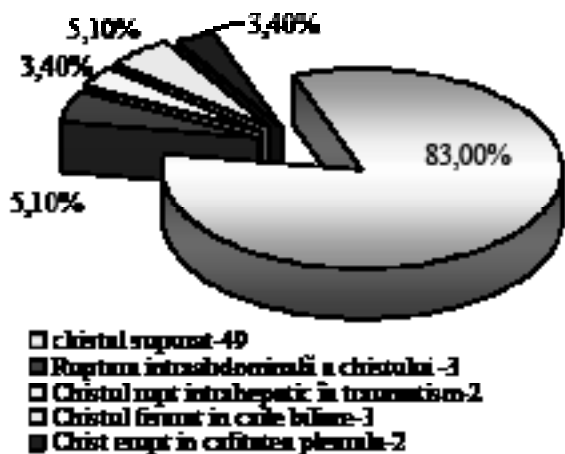


Fig. 15. Structura complicațiilor chistului hidatic în hidatidoza primară.

Printre complicațiile chistului hidatic, în ambele forme evolutive, s-a relevat procesul inflamatoriu – 83,0 (49) % în chistul primar și 73,7(14) % în cel recidivant, inclusiv procese supurative în capsula fibroasă, cu diverse implicații ale elementelor larvochistului. În câteva cazuri s-a relevat prezența elementelor parazitare viabile, de regulă fiind prezente în tunelurile din cuticula lamelară sau în masele necrotico-fibrinoase. Remarcăm faptul că prin investigațiile histobacteriologice n-au relevat prezența agenților micotico-bacterieni în țesuturile parazitare.

O particularitate evolutivă a chisturilor de diverse dimensiuni cu fertilitate activă, constatată în 37 cazuri, a fost depistarea în limita capsulei fibroase și zonei perichistice adiacente a formațiunilor chistice parazitare secundare. Într-un caz, acestea au fost vizualizate macroscopic, intraoperator, în chistul cu localizare periferică subcapsulară, având diverse forme și

manifestări ale activității vitale exprimate prin capacitate de fertilitate și fertilizare care exprimă agresivitatea parazitului fiind un indice cu impact major în evoluția maladiei.

Analiza activității vitale a parazitului de pe pozițiile manifestărilor fertilizării denotă în hidatidoza chistică la copii, că în majoritatea cazurilor -78,7% (310), larvochisturile au manifestat diversă intensitate a activității de fertilizare care conform particularităților manifestărilor în baza elementelor parazitare a fost cuantificată morfologic în: *minimă, moderată, înaltă, majoră și fără activitate*. O particularitate constatată este predominarea chisturilor hidatice cu activitate semnificativă a fertilității cu predilecție a celei înalte și majore 52,6% (163) cazuri.

Concomitent cu aspectele morfopatologice evolutive ale parazitului la copii destul de frecvent în 78 cazuri s-au diagnosticat unele complicații cu o frecvență de 15,6% (59) cazuri în chistul hidatic primar și 35,8% (19) cazuri în chistul recidivant (Figurile 15-16).

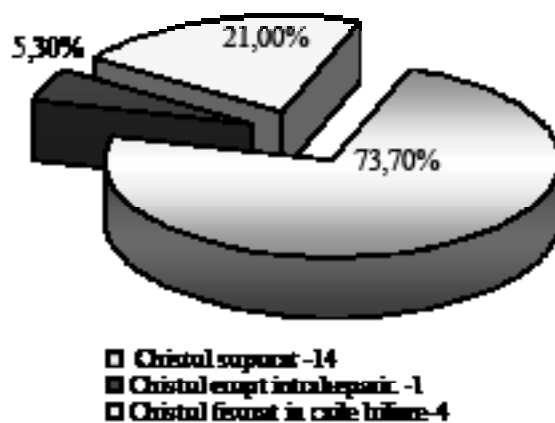


Fig. 16. Structura complicațiilor chistului hidatic în hidatidoza recidivantă.

dimensiuni cu aspect histopatologic viabil.

Discuții. Rezultatele studiului au stabilit frecvența majoră a hidatidozei cu afectare primară – 86,5% cazuri, cu predominarea formei izolate, comparativ cu cea asociată. Formele recidivante ale maladiei s-au înregistrat cu o frecvență de 13,5% cazuri, leziunile izolate ale ficatului constituind 11,0 %, comparativ cu cea poliorganică – 2,5% cazuri, formele cu afectare asociată au constituit 51 (12,9%) cazuri.

De menționat că la copii predomină hidatidoza hepatică asociată cu cea pulmonară, care în studiul efectuat s-a relevat cu o frecvență de 49,0% cazuri în hidatidoza primară și 11,8% în cea recidivantă. În funcție de vârstă s-a constatat infestarea copiilor la toate perioadele de vârstă, frecvențele maxime fiind diagnosticate în perioada școlarului mic 6-12 ani (45,2%) și preadolescență 12-15 ani (29,7%). O particularitate evolutivă atestată în acest lot a fost con-

statarea chistului multiplu, fiind depistat mult mai frecvent de asemenea la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 – 12 ani, oscilând între 3,7% (la 2-3 ani) - 39,0% (6-12 ani), comparativ cu vârsta adolescentă - 25,6% (12-15 ani).

Ipotezele expuse în sursele de literatură despre proveniența congenitală a hidatidozei la copii de vârstă fragedă [8], prin contaminare intrauterină transplacentară în studiul, dat nu s-a confirmat, dat fiind, lipsa acestora în complexele placentare examinate, precum și particularităților proprii parazitare și ale elementelor germinative ce nu permit răspândirea hematogenă prin sistemul *mamă-placentă-făt* și particularităților morfologice ale barierei placentare. O altă confirmare a acestui fapt este predominarea localizării chisturilor cu predilecție în lobul drept hepatic în hidatidoza primară – 53,6 % cazuri, inclusiv la vârsta fragedă și lipsa acestora în lobul stâng. În contaminările infecțioase-parazitare transplacentare frecvent este afectat lobul stâng datorită circulației fetale.

În infestarea copiilor, hidatidoza chistică cu afectare hepatică, adesea reprezintă o maladie destul de severă cu afectarea tuturor lobilor hepatici, cu o viabilitate parazitare sporită și o tendință majoră de perpetuare. În studiul prezent, ultima se manifestată prin procesul de fertilizare, care a constituit 78,7% din cazuri, evoluând frecvent asimptomatic sub diverse forme clinico-evolutive ale maladii, inclusiv forme avansate, cu evoluție gravă, deseori asociată cu complicații și o rată impunătoare a recidivelor de 5,8%, - 24,5% cazuri anual.

O altă particularitate constatată este predominarea chistului de dimensiuni majore. Acest fapt se datorează particularităților anatomostructurale ale ficatului, care constau în maturizarea structurală certă abia la vârsta de 4-5 ani de viață [9] și se caracterizează printr-o cantitate mai mică de țesut conjunctiv. Ultimul, atribuie parenchimului hepatocelular un aspect monomorf întregului organ, astfel încât unitățile morfologice (lobul clasic, lobul portal și acinusul hepatic) se disting neuniform, cu dificultate, comparativ cu vârsta de 11-12 ani. Acest fenomen, de asemenea contribuie la evoluția diverselor forme ale chistului, precum și la predominarea chistului major, inclusiv în forma izolată cu afectare chistică multiplă.

Concluzii

1. Hidatidoza hepatică, în infestarea copiilor, este o maladie extrem de gravă, caracterizată prin numărul sporit de copii afectați în diverse vârste, printr-o gamă largă a formelor clinico-evolutive ale maladii, inclusiv celor avansate, cu o evoluție polimorfă, adesea asimptomatică, ce conduce la stabilirea diagnosticului în perioadele tardive ale maladii, deseori în perioada de dezvoltare a complicațiilor și induce un risc înalt al

recidivelor, și diverselor reflecții asupra ficatului și organismului în creștere.

2. Specificul clinico-morfologic și evolutiv al chistului hidatic hepatic la copii este determinat de activitatea vitală a parazitului ce rezultă din capacitatea de perpetuare a larvochistului și particularitățile componentului structural și morfofuncțional hepatic al organismului în creștere, care, de regulă, este în curs de maturizare, astfel, favorizând o evoluție rapidă a maladii, cu frecvențe înalte ale chistului de dimensiuni majore, inclusiv în hidatidoza izolată multiplă.

Bibliografie.

- 1. Babuci S.** Argumentarea patogenetică și clinico-morfologică a tratamentului medico-chirurgical în hidatidoza pulmonară la copil: Autoref. tezei dr.hab. în medicină. Chișinău, 2005, 31p.
- 2. Gudumac E., și alții.** Aspecte patogenetice și clinico-evolutive în maladia hidatică. Buletin de Perinatologie. 2001, nr 1, p. 109-112.
- 3. Erhan D.** Funcționarea poliparazitozelor la bovine (*bos taurus*) în republica Moldova: Autoref. tezei dr.hab. în biologie. Chișinău, 2010, 48p.
- 4. Țîbîrnă C. A.** Istoria dezvoltării cercetărilor chistului hidatic. Chirurgia echinococoziei. Chișinău: A.Ș. R.M, 2009, p 9-26.
- 5. Bygott J. M., Chiodini P. L.** Praziquantel: Neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? Acta Tropica. 2009, vol. 111, nr 2, p. 95-101.
- 6. Dalimi A. et al.** Echinococcus granulosus: Lethal effect of low voltage direct electric current on hydatid cyst protoscolexes. Exper. Parasitol. 2005, vol. 109, p. 237-240.
- 7. Eckert J., Deplazes P.** Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin. Microbiol. Rev. 2004, vol. 17, nr 1, p. 107-135.
- 8. Геллер И. Ю.** Эхинококкоз. Москва: Медицина. 1989, с. 13-25.
- 9. Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А.** Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. Санкт-Петербург: СОТИС, 1999, с.47-136
- 10. Поляков В. Е. и др.** Однокамерный эхинококкоз у детей и подростков. Детская хирургия. 2002, nr 5, с. 34-39.
- 11. Пулатов А. Т.** Эхинококкоз в детском возрасте. Москва: Медицина, 2004, 224с.
- 12. Эседов Э. М., Хамидова Х. А.** Клинико-лабораторные и морфологические параллели при эхинококкозе печени. Клиническая медицина. 2002, nr 5, с. 46-49.

N. Şavga
**DISPOZITIV PENTRU TRATAMENTUL DEFORMITĂȚILOR SCOLIOTICE
ALE COLOANEI VERTEBRALE LA COPII ÎN PERIOADA CREȘTERII INTENSE**
*Catedra de Chirurgie, Ortopedie și Anesteziologie Pediatrică a USMF „ Nicolae Testemițanu ”,
laboratorul „ Infecții chirurgicale la copii ”*

SUMMARY

**TO THE MEDICAL EQUIPMENT FOR TREATING THE SCOLIOTIC DEFORMATION
OF VERTEBRAL COLUMN AT CHILDREN IN THE PERIOD OF ACTIVE GROWTH**

Keywords: *the congenital diformitation, children, imaging, instability, quality of a life.*

Treatment of patients with infantile and juvenile scoliosis represents the extremely actual problem for orthopedists. Till now there are discussed questions about forecasting of a current scoliosis, optimum age of the beginning and ways of surgical treatment of heavy spine deformations at children in active growth period (5-12 years). Before the growth termination quantity of stage correlate operations can make – 5-7.

Background: *For the purpose of increase of surgical treatment efficiency and reduction of quantity necessary stage surgical operations, the device is developed and introduced. Its elements slide on central rod and the device “grows” together with a child backbone. Using of this dynamic device («a sliding construction»), allows to avoid defects of existing systems and to reduce quantity corrections to 1-2.*

Material and Methods: *In Clinic of Vertebrology, Orthopedics and Traumatology in Scientifically-practical Center of Children’s Surgery «Academician Natalia Georgiu», during the period with 2005 for 2010, 11 children at the age from 5 till 12 years are operated. For correction of deformation at these children the offered “growing” polysegmentary construction was used.*

Results: *Results of surgical treatment have been traced from 1 till 5 years. Using of a polysegmentary “growth” construction at patients has allowed receiving correction from 42 to 78 % of primary deformation size.*

Conclusions: *Realization of this technology of stabilization and correction of spine deformation at growing patients has allowed to expand a range of rehabilitation actions and to improve social adaptation of these category children.*

РЕЗЮМЕ

УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СКОЛИОТИЧЕСКИХ ДЕФОРМАЦИЙ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД АКТИВНОГО РОСТА

Лечение больных с инфантильным и ювенильным сколиозами представляет крайне актуальную проблему для ортопедов. До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы о прогнозировании течения сколиозов, оптимальном возрасте начала и способах хирургического лечения тяжёлых деформаций позвоночника у детей в период активного роста (5-12 лет). До окончания роста количество этапных корректирующих операций может достигать – 5-7.

Цель. *С целью повышения эффективности хирургического лечения, путём уменьшения количества необходимых этапных хирургических операций, разработано и внедрено устройство элементы которого способны скользить по центральному прутку, благодаря чему устройство «растёт» вместе с позвоночником ребёнка.*

Материал и методы. *В Клинике Вертебрологии, Ортопедии и Травматологии Научно-практического Центра Детской Хирургии «Академик Наталья Георгиу», в период с 2005 по 2010 годы, прооперировано 11 детей в возрасте от 5 до 12 лет, для коррекции деформации у которых использовалась предложенная «растущая» полисегментарная конструкции.*

Результаты. *Результаты хирургического лечения прослежены в сроки от 1 до 5 лет. Использование «растущей» полисегментарной конструкции позвоночника у больных позволило получить коррекцию от 42 до 78% первичной величины деформации. Использование предлагаемого динамического устройства («скользящая конструкция»), позволяет избежать недостатки существующих систем и сокращает количество этапных корrekций до завершения роста до 1-2.*

Вывод. *Реализация вышеизложенной технологии стабилизации и коррекции деформации позвоночника у растущих пациентов позволила расширить диапазон реабилитационных мероприятий и улучшить социальную адаптацию этой категории больных детей.*

Actualitatea temei. Scolioza este maladia organismului în creștere. Tratamentul conservator al acestei patologii nu este efektiv la circa 16% bolnavi. În Republica Moldova, conform datelor noastre, deformități scoliotice au loc la 6,8% copii. Deformitățile de gradele III-IV constituie 0,4%. Cea mai actuală problemă a vertebrologiei contemporane este tratamentul chirurgical al deformităților severe ale coloanei vertebrale la copii în perioada creșterii intense (5-10 ani). Dacă aceste deformități ajung de gr. III-IV, atunci se impune necesitatea de a interveni cu un tratament chirurgical orientat spre corecția și stabilizarea deformației [4, 6]. În cazul creșterii rapide și în insuficiența lungimii părții libere a mecanismului cu clichet pivotul retractorului se schimbă cu altul (mai lung) în cadrul altei etape de tratament chirurgical [1, 3, 5]. La unii pacienți, până la finalizarea creșterii, numărul de intervenții poate ajunge până la 5-7. Intervențiile în etape sunt puțin efective, dar în condițiile unui mare potențial de creștere le-am realizat drept o măsură necesară de protecție a copilului împotriva dezvoltării unei deformații grave [7].

Așa dar, tratamentul chirurgical al scoliozelor la vârsta de 7-11 ani nu are o soluție satisfăcătoare. Metoda corecției pe etape nu este comodă din cauza operațiilor repetate conform vârstei pacientului. Una din complicații este ruperea elementelor osoase ale vertebrei cu crampoanele endocorectorului și supurație. La dinamica pozitivă a tratamentului spre sfârșitul creșterii pacientului se reușește păstrarea corecției unghiulare efectuate la prima intervenție, dar rotația progresată a vertebrelor aduce la deformarea cutiei toracice.

Cu **SCOPUL** soluționării problemei, prin reducerea numărului de intervenții chirurgicale de corecție pe etape necesare până la finalizarea creșterii, a fost elaborat și implementat un dispozitiv care, datorită unor inovații tehnologice “crește” împreună cu coloana vertebrală. Construcția propusă are proprietatea de a se alungi odată cu creșterea coloanei vertebrale, datorită capacității de alunecare a tije centrale față de elementele construcției (șuruburi).

Materiale și metode. În Clinica de Vertebrologie, Ortopedie și Traumatologie a Centrului Științifico-Practic “Acad. Natalia Gheorghiu” (perioada anilor 2005-2010), au fost operați 11 pacienți, cu vârsta de la 5 la 12 ani, pentru corecția deformațiilor scoliotice la care a fost folosit instrumentarul polisegmentar în cadran care, datorită unor inovații tehnologice “crește” împreună cu coloana vertebrală. Unghiul mediu de deformitate în plan frontal era de 64,3°.

Esența invenției (figura 1) constă în aceea că dispozitivul pentru tratamentul deformării scoliotice a coloanei vertebrale include două tije (1) de ghidare paralele, pe care sunt montate elemente de fixare a vertebrelor (2) și elemente de strângere a tijelor (3). Fiecare element de strângere a tijelor (3) include un bulon de strângere (4) cu capetele filetate, porțiunea de mijloc a căruia este executată de formă hexagonală (5), la un capăt este executat filet de stânga (6), iar la capătul opus filet de dreapta (7), fixând tijele prin intermediul unor noduri de îmbinare. Fiecare element de fixare a vertebrei (2) constă dintr-un șurub cu cap (8) de formă cilindrică, din partea laterală a căruia este executată o decupare

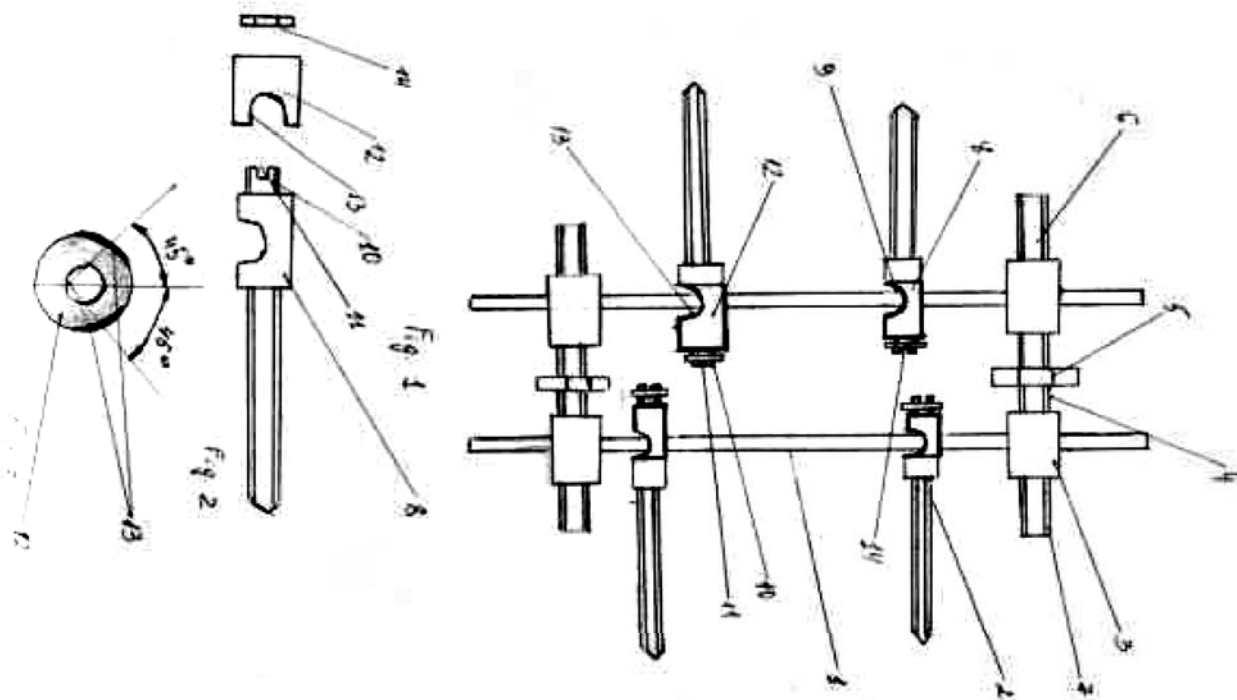


Fig.1. Dispozitivul pentru tratamentul deformării scoliotice.

arcuită (9) pentru fixarea de tijă, capul șurubului este executat cu o porțiune de capăt cu filet (10) având un diametru mai mic, în care este executat un șliț (11), șurubul este dotat, de asemenea, cu un cuzinet cilindric (12), în care sunt executate două decupări arcuite (13) pe marginea lui inferioară sub un unghi de 45° față de axa lui și cu o piuliță (14) la porțiunea de capăt a capului șurubului pentru strângerea cuzinetului, totodată elementele de fixare a vertebrelor sunt executate cu posibilitatea glisării pe tije.

Avantajele utilizării construcțiilor dinamice propuse ("prin alunecare") sunt: evitarea consecințelor negative și a dezavantajelor metodelor existente, reducerea numărului de intervenții la anumite etape în perioada de creștere până la 1-2 operații.

Corecția unimomentană a deformației și stabilizarea deplină s-au obținut cu ajutorul aparatului polisegmentar de construcție proprie. Intervenția de corecție era precedată de o etapă pregătitoare de mobilizare a coloanei vertebrale cu ajutorul unui complex de gimnastică special elaborat, care contribuie la extensia premergătoare.

Strategia și tactica fixării scoliozei s-au realizat luându-se în considerare clasificarea King. Tuturor pacienților li s-a efectuat intervenția de corecție, combinată cu spondilodeza echilibrată, operația incluzând următoarele etape:

- mobilizarea coloanei vertebrale și crearea condițiilor pentru corecția deformației prin discifizectomia discurilor adiacente în combinație cu corprodeză.

- corecția deformației și menținerea poziției obținute cu ajutorul construcțiilor metalice polisegmentare.

Rezultate și discuții. Intervenția chirurgicală cu caracter de stabilizare a condus la jugularea sindromului algic la toți pacienții, care ulterior, pe parcursul perioadei de urmărire, n-au prezentat acuze. În procesul intervenției s-a putut obține îndreptarea curbei deformației în plan frontal în mediu cu 35° (de la 48 la 78%). Astfel, deformațiile în plan frontal de gradele III-IV, la toți copiii s-a reușit a le transpune în deformații de gr. II. Corecția parțială se datorează unei deformații mai brutale, de exemplu, viciilor asociate atât ale vertebrelor adiacente, cât și ale celor localizate de-a lungul coloanei vertebrale.

După efectuarea intervenției pacienții au respectat regim de pat timp de 5-7 zile, după ce erau puși pe picioare într-un corset dur.

Menționăm doar că noi n-am avut nici un caz de complicații neurologice, condiționate de intervenție. Timpul de evidență a pacienților a fost de la 3 la 5 ani. La majoritatea din ei, în perioada creșterii intense s-a constatat mărirea deformației scolioțice în limitele de la 5° la 12°; dar care nua condus la apariția deficitului neurologic (fig.: 2, 3).

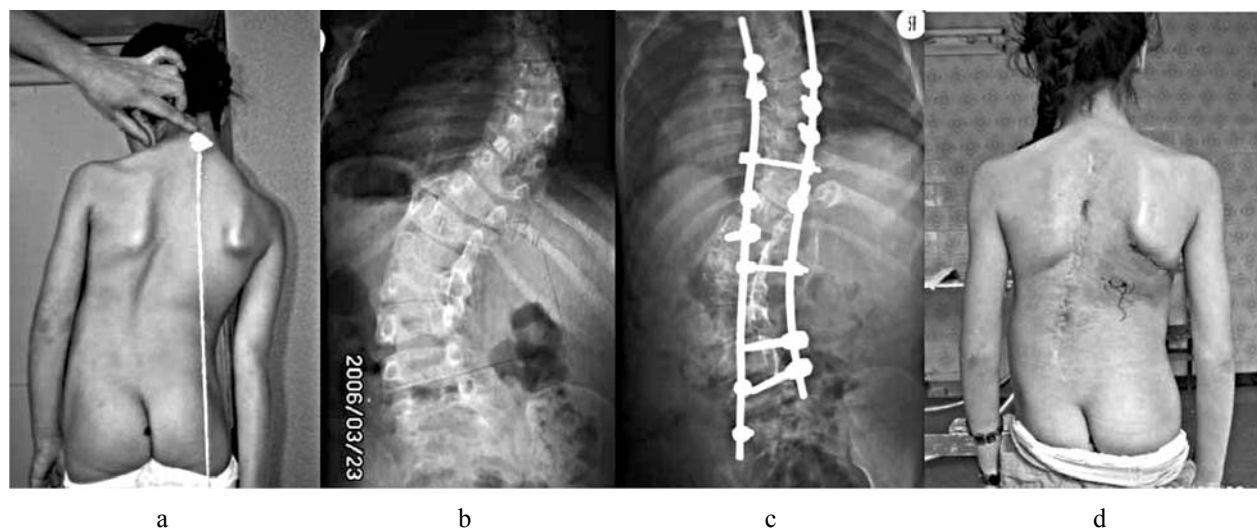


Fig.2. Aspectul exterior și roentgenogramele pacientei R., 5,5 ani: **a, b** – scolioză congenitală progresivă gr. IV, decompensată, diastematomelia L₂-L₃, **c, d** – după operație – laminectomia L₁-L₃, înlăturarea barierei osoase, epifiziodeză pe 6 nivele pe partea convexă a porțiunii toracice a deformatății, corecția și fixarea prin endocorector cu șurupuri, care „crește” odată cu coloana vertebrală.

Concluzii.

1. Folosirea construcției polisegmentare elaborate de noi, la 11 de bolnavi a permis de a obține o corecție de la 42 la 78% din valorile primare ale deformației.

2. La bolnavii cu vârsta sub 10 ani, cu diformitățile mai mult de 40-45°, în creștere (test Risser –0-3)– tratamentul conservator nu asigură stabilitatea coloanei. Este rațional de a efectua tratament chirurgical cu ajutorul

construcției transpediculare polisegmentare în cadran, care „crește” odată cu coloana vertebrală în combinație cu enucleație nu mai puțin de 4-5 vertebre. Intervenția chirurgicală la acest grup de bolnavi este necesară pentru stoparea progresării diformității până la finisarea creșterii. Spondilodeza cu autotransplante pentru fixarea suplimentară a coloanei vertebrale se efectuează ca etapă de finalizare la sfârșitul creșterii pacientului.

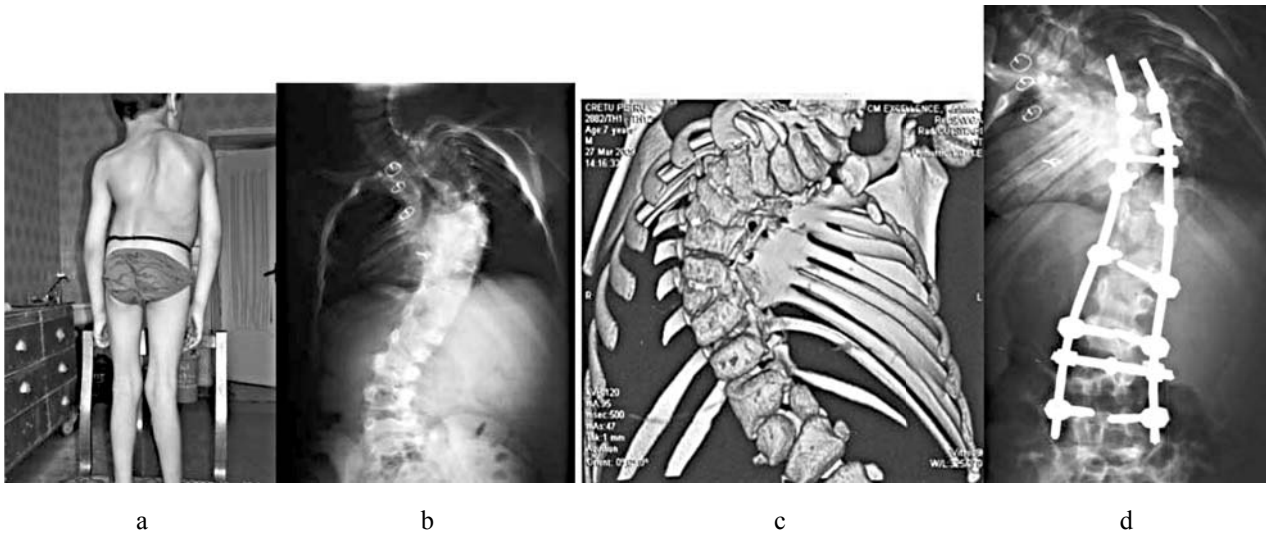


Fig.3. Aspectul exterior și roentgenogramele pacientului P., 7 ani: **a, b, c** – scolioză congenitală progresivă gr. IV, decompensată, **d** – epifiziodeză pe 6 nivele pe partea convexă a porțiunii toracice a deformității, corectarea și fixarea prin construcție, care „crește” odată cu coloana vertebrală.

Bibliografie

1. Андрианов В.П., Баиров Г.А., Садофьева В.И., Райе Р.Э.. Заболевания и повреждения позвоночника у детей и подростков. -СПб.,1985.

2. Ульрих Э.В. Аномалии позвоночника у детей. Руководство для врачей.- СПб.,1995.

3. Șavga N.Gh., Șavga N.N.. Utilizarea tijei Harrington în corecția scoliozei. Chișinău. Anale științifice ale Asociației chirurgilor pediatri universitari, Vol.N3.p. 69-71, 2003.

4. Казьмин А.И., Фищенко В.Я.. Дискотомия (этиология, патогенез и лечение сколиоза). Москва., 1974.

5. Jesse H.Dickson et all. “Harrington instrumentation and arthrodesis for idiopathic scoliosis”, J. of Bone and joint surj. 1990, N.5, p.678.

6. Cotrel Y., Dubousset J. C-D instrumentation in spine surgery. Principles, technicals, and traps.- 1992.

7. Constantinescu C.. Tendințele în tratamentul chirurgical al scoliozelor structurale. Actualități în chirurgie. Editura Medicală. București, 1989, p.316-317.

V.Fripton, I.Mazur

PREVALENȚA ȘI IMPACTUL SINDROMULUI PREMENSTRUAL LA FEMEILE DE VÂRSTĂ REPRODUCTIVĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA

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

SUMMARY

PREVALENCE AND IMPACT OF PREMENSTRUAL SYNDROM IN WOMEN OF REPRODUCTIV AGE IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Key terms: premenstrual symptom, premenstrual syndrome, health-related quality of life, menstrual migraine, cyclical mastalgia

Topicality. Premenstrual syndrome (PMS) is a condition which manifests with distressing physical, behavioral and psychological symptoms, which regularly recurs during the luteal phase of each menstrual cycle. The precise aetiology of PMS remains unknown. Symptoms of PMS are distinguished from normal physiological premenstrual symptoms because they cause significant impairment to daily activity. Because of the prevalence, chronicity and distress caused by PMS, diagnosis and effective treatments are important information for clinicians. Objective of our study was to identify the prevalence of Premenstrual Syndrome in women of reproductive age in the Republic of Moldova and its impact on health-related quality of life, as there are no national data on this subject.

Materials and methods. A total of 292 females from urban and rural area, aged 15-45 years with normal menstrual cycle, no oral contraceptives users have participated in the study. The subjects were interviewed about demographic and socio-economic status, life style, general health, medical and reproductive history, premenstrual symptoms and their impact on quality of life using structured and validated questionnaire. Mathematical methods for data processing included statistical, correlation analysis, and estimation of odds ratios (OR) in confidence intervals (CI) at the chosen significance of 95%.

Results. According to definition of American College of Obstetricians-Gynecologists and Royal College of Obstetricians-Gynecologists we identified four groups of women: Group I – no premenstrual symptoms (31 women – 10,6%), Group II – premenstrual syndrome mild (164 women – 56,1%), Group III – premenstrual syndrome moderate (84 women – 28,8%) and Group IV – premenstrual syndrome severe (13 women – 4,5%). A sociomedical characterization was compiled for women of reproductive age with PMS. Typical psychological symptoms include irritability, depression and feeling out of control; physical symptoms include breast tenderness, bloating and headaches.

Conclusion. Quantitative assessment confirms the high prevalence of PMS in women of reproductive age in the Republic of Moldova, also it has negative influence for the daily activities and social relations.

РЕЗЮМЕ

ЧАСТОТА ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА СРЕДИ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

Ключевые слова: предменструальный синдром, предменструальный симптом, качество жизни связанное со здоровьем, менструальная мигрень, циклическая масталгия.

Актуальность. Предменструальный синдром (ПМС) представляет собой психо-соматическое расстройство неизвестной этиологии, проявляющееся физическими и психическими симптомами, которые появляются во второй фазе менструального цикла. Симптомы ПМС, в отличие от обычных физиологических предменструальных симптомов, оказывают отрицательное влияние на повседневную деятельность и снижают качество жизни. Учитывая высокую частоту, хроническое течение и неблагоприятное воздействие ПМС, информация относительно диагностики и эффективного лечения является весьма важной для практикующих врачей. Целью исследования было определить частоту предменструального синдрома среди женщин репродуктивного возраста в Республике Молдова и его влияние на качество их жизни.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 292 женщины, жительницы городской и сельской местности, в возрасте 15-45 лет с нормальным менструальным циклом, не использующие комбинированные

оральные контрацептивы. Было проведено анкетирование по разработанному структурированному опроснику, который включал данные относительно демографического и социально-экономического статуса, стиля жизни, сопутствующей патологии (генитальная и экстрагенитальная), соматических и психологических симптомов и их влияние на качество жизни. Полученные данные были обработаны методами описательной статистики и представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Математические методы обработки данных включали статистический, корреляционный анализы, методы клинической эпидемиологии (расчет значений отношений шансов – ОШ в доверительных интервалах – ДИ при выбранном уровне доверия 95%).

Результаты. Оценку формы и тяжести ПМС проводили на основе критериев Американского Колледжа Акушерства и Гинекологии и Королевского Колледжа Акушерства и Гинекологии, таким образом были выделены 4 группы: Группа I - отсутствие предменструальных симптомов (31 женщин – 10,6%), Группа II – легкие предменструальные симптомы (154 женщины – 56,1%), Группа III – ПМС средней тяжести (84 женщины – 28,8%) и Группа IV – ПМС тяжелой степени (13 женщины – 4,5%). Была проведена медико-социальная характеристика женщин с ПМС. Психические симптомы включали изменчивость настроения, раздражительность, депрессию; физические симптомы включали тяжесть и боли в области молочных желез, боли в животе и головные боли.

Заключение. Количественная оценка подтверждает высокую распространенность предменструального синдрома среди женщин репродуктивного возраста в Республике Молдова; более того, ПМС оказывает негативное воздействие на повседневную деятельность и социальные отношения.

Cuvinte cheie: simptome premenstruale, sindrom premenstrual, calitatea vieții legată de sănătate, migrenă menstruală, mastalgie ciclică.

Actualitate. Sindromul premenstrual (SPM) este una din cele mai răspândite patologii la femei de vârstă reproductivă. 70-95% dintre femei declară prezența simptomelor premenstruale (fiziologice), 28-35% - SPM moderat și 3-8% femei suferă de SPM sever, simptomele premenstruale fiind destul de pronunțate încât afectează capacitatea de muncă, relațiile interpersonale și necesită asistență medicală. Frecvența SPM crește odată cu vârsta femeii. [2,6,11,12].

Cauzele SPM nu sunt cunoscute, etiopatogenia continuă a fi subiect de cercetare [4,7,10]. În literatura de specialitate sunt determinați factorii de risc în dezvoltarea SPM: rasa europeană, domiciliu în orașe mari și centre administrative, profesia și ocupația mai mult intelectuală, stresul, lipsa unui echilibru în muncă și odihnă (surmenajul sau suprasolicitarea), simptome premenstruale și sindrom climacteric la mamă și surori, complicații după naștere sau întrerupere de sarcină, fumatul [4,8,12].

SPM este caracterizat prin simptome sau grupe de simptome care sunt asociate strict cu faza luteinică a ciclului menstrual, și poate fi considerat o patologie cronică legată de ciclul menstrual. Toate simptomele premenstruale sunt divizate în trei grupe – simptome neuropsihice (iritabilitate, nervozitate, indispoziție, depresie, anxietate etc), simptome vegeto-vasculare – cefalee, migrenă menstruală, amețeli, grețuri, vomă, dureri în regiunea inimii și simptome endocrino-metabolice – sensibilitate, tensiune și durere în glandele mamare (mastalgia ciclică), creșterea masei corpului, dureri abdominale (balonare abdominală, creșterea poftei de mâncare, erupții pe piele etc. [2,3,5,8,12].

Din cauza simptomelor pronunțate repetate ciclic

și duratei de boală lungă SPM are un impact negativ considerabil asupra calității vieții legată de sănătate. [5,6]. Conceptul de calitate a vieții legată de sănătate este un mijloc de apreciere a influenței patologiei și intervențiilor de asistență medicală asupra stării pacientului. Aprecierea calității vieții înseamnă determinarea celui fapt cum pacientul se simte și funcționează în viața zilnică, sunt importante nu doar simptomele bolii, dar și schimbările fizice, psihologice sau sociale și bunăstarea generală. Astfel de sentimente și activități sunt implicate în determinarea calității vieții legate de sănătate [8,9].

Obiectivele studiului – a determina prevalența sindromului premenstrual, simptomele premenstruale și intensitatea lor, și impactul SPM asupra calității vieții legată de sănătate la femei de vârstă reproductivă în Republica Moldova.

Materiale și metode. În perioada Iunie-Octombrie 2011 în instituțiile medicale CMF Basarabeasca și AMT Buiucani au fost examinate 301 femei cu vârsta cuprinsă între 15-45 ani (vârsta medie 28±1,2 ani). A fost aplicat un chestionar elaborat în baza chestionarelor propuse pentru cercetarea SPM [1,7,12]. În studiu au fost incluse femei, care nu folosesc COC (cel puțin 6 luni), cu ciclul menstrual regulat, fără patologii organice ale sistemului nervos central sau patologii psihice; 9 femei au fost excluse din studiu (ciclul menstrual neregulat, folosirea COC). Din 292 femei implicate în studiu, 119 femei erau din sectorul rural și 173 femei din sectorul urban.

În baza clasificării SPM (American College of Obstetricians Gynecologists și Royal College of Obstetricians Gynecologists, London)[7]: au fost identificate patru grupe de femei: grupul I – femeile care nu au menționat simptome premenstruale; grupul II – SPM ușor; grupul III – SPM moderat și grupul IV – SPM sever. Fig.1.

Chestionarul a inclus 2 grupuri de întrebări: **I** – statutul social, vârstă, studii, date despre modul de viață (alimentația, regimul de muncă/odihnă, deprinderi nocive, condiții de muncă, situații de stres), date anamnestice (patologii suportate genitale și extragenitale), anamneza de familie, funcția menstruală și reproductivă; **II** – simptomele premenstruale și intensitatea lor, impactul lor asupra calității vieții legată de sănătate. Diagnosticul de SPM a fost stabilit în baza Criteriilor de Diagnostic propuse de OMS și Colegiul American al Obstetricienilor Ginecologi (American College of Obstetricians and Gynecologists), însă fără completarea prospectivă a Agendei Menstruale (Daily Record of Severity of Problems) timp de două luni. În chestionar au fost incluse simptome neuropsihice, vegetovasculare, endocrino-metabolice și tulburări algice. Fiecare dintre acuze (simptome) a fost apreciată de către femeie ca *slab*, *moderat* și *sever*.

Impactul SPM asupra bunăstării participantelor a fost studiat prin aplicarea Profilului Vegetativ Motor – Impactul simptomelor menționate asupra calității vieții, care a inclus 6 întrebări din trei domenii principale (sănătatea psihologică, activități sociale și performanțe de educație/muncă). Scorul fiecărui simptom a fost calculat de la 0 la 4 [1].

Prelucrarea statistică a rezultatelor studiului a fost efectuată prin utilizarea programelor Statistica 7.0 (Statsoft Inc). Prelucrarea statistică ne-a permis calcularea ratelor, valorilor medii, indicatorilor de proporție. Cu

scopul determinării diferenței dintre valorile medii s-a utilizat testul t și testele neparametrice. Statistic semnificative erau considerate diferențele când $p \leq 0,05$.

Rezultate. Grupul I a inclus 31 femei (10,6% ± 1,8); grupul II – 164 (56,1% ± 2,9); grupul III – 84 (28,8% ± 2,64), grupul IV – 13 (4,5% ± 1,21). Grupurile I și II (66,7% ± 2,75) includ femeile cu ciclul menstrual mai mult sau mai puțin simptomatic, care nu afectează activitatea de muncă și relațiile interpersonale și nu necesită folosirea medicamentelor sau administrarea unui tratament, iar grupurile III și IV (33,3% ± 2,75) includ femei cu ciclul menstrual simptomatic ($p \leq 0,001$), femeile din aceste grupe menționează că simptomele premenstruale sunt destul de pronunțate și numeroase încât le afectează starea generală, au un efect negativ asupra activităților zilnice și asupra relațiilor interpersonale. Rezultatele obținute privind frecvența SPM corespund datelor publicate în literatura de specialitate [2,7].

În grupul I de cercetare cota femeilor din mediul rural este mai mare decât a celor din mediul urban (55% și 45% respectiv). În grupele II-IV se observă o creștere a numărului de femei cu SPM din mediul urban. Așadar, raportul dintre femeile din mediul rural și urban este 1,0 : 1,3 în grupul II, în grupul III – 1,0 : 2,0 și în grupul IV – 1,0 : 3,0 (Fig. 1)

Caracteristicile generale socio-medicele, reproductive și stilul de viață al participantelor din studiu sunt prezentate în Tabelul I.

Tabelul I.

Caracteristicile socio-medicele ale participantelor în studiu (n=292)

	Femei fără SPM (Grupul I și II) n=195		Femei cu SPM (Grupul III și IV) n=97		Diferențe <i>p</i>
	abs	%	abs	%	
Studii	87	44,6 ± 2,91	37	38 ± 2,84	$\square 0,001$
• Medii	83	42,5 ± 2,88	47	48 ± 2,92	<0,05
• Medii de specialitate					
• Superioare	25	12,9 ± 1,96	13	14 ± 2,02	>0,05
Alimentația					
• Sare, grăsimi (des)	47	24 ± 2,49	46	48 ± 2,92	$\square 0,001$
• Produse cu conținut sporit de fitoestrogeni (des)	156	80 ± 2,33	49	51 ± 2,92	$\square 0,001$
Fumat	20	10,9 ± 1,86	13	13,4 ± 1,99	$\square 0,05$
Cafea (%3 căni/zi)	34	17,4 ± 2,21	28	28,9 ± 2,65	$\square 0,001$
Regim muncă-odihnă (%7-8 ore/zi, %7-9 ore)	43	22 ± 2,42	35	36 ± 2,8	$\square 0,001$
Condiții nocive, situații stresante	64	32,8 ± 2,74	59	61 ± 2,85	$\square 0,001$
Anamneza					
• TCC	10	5 ± 1,27	6	6 ± 1,38	$\square 0,05$
• Migrenă	21	10,7 ± 1,8	10	10 ± 1,75	$\square 0,05$
• FAM	9	4,6 ± 1,22	8	8,2 ± 1,58	$\square 0,05$
• Alte	37	19 ± 2,29	31	32 ± 2,72	$\square 0,05$
Patologii genitale (anexită, miom uterin)	69	35 ± 2,79	40	41 ± 2,87	$\square 0,05$
SPM, sindrom climacteric (la mamă, surori)	18	9,3 ± 1,69	44	45 ± 2,91	$\square 0,001$
Contracepția (DIU)	46	23,6 ± 2,48	23	24 ± 2,5	$\square 0,05$

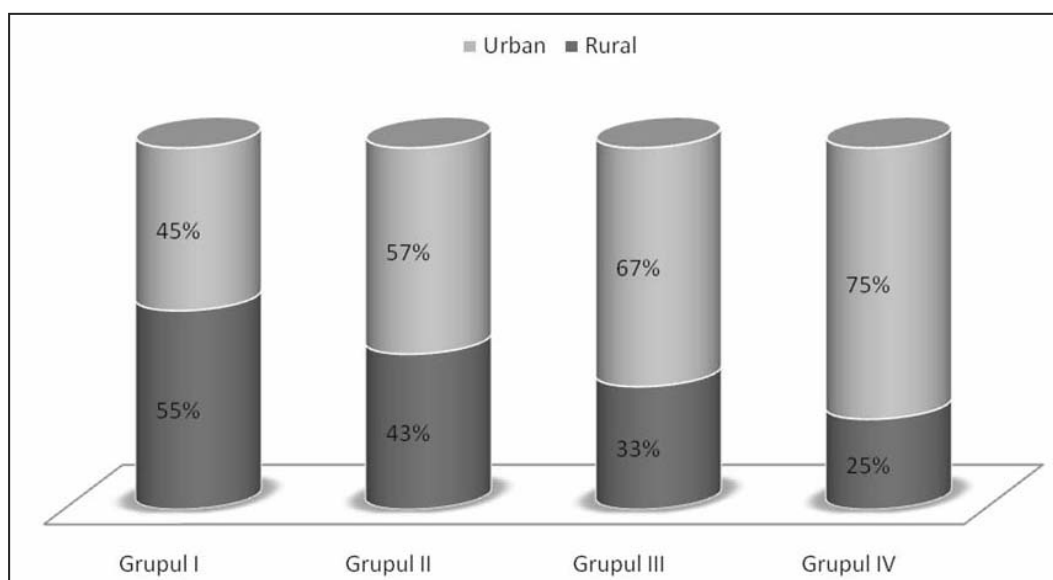


Fig. 1. Raportul participantelor în cadrul fiecărui grup după locul de trai (rural și urban).

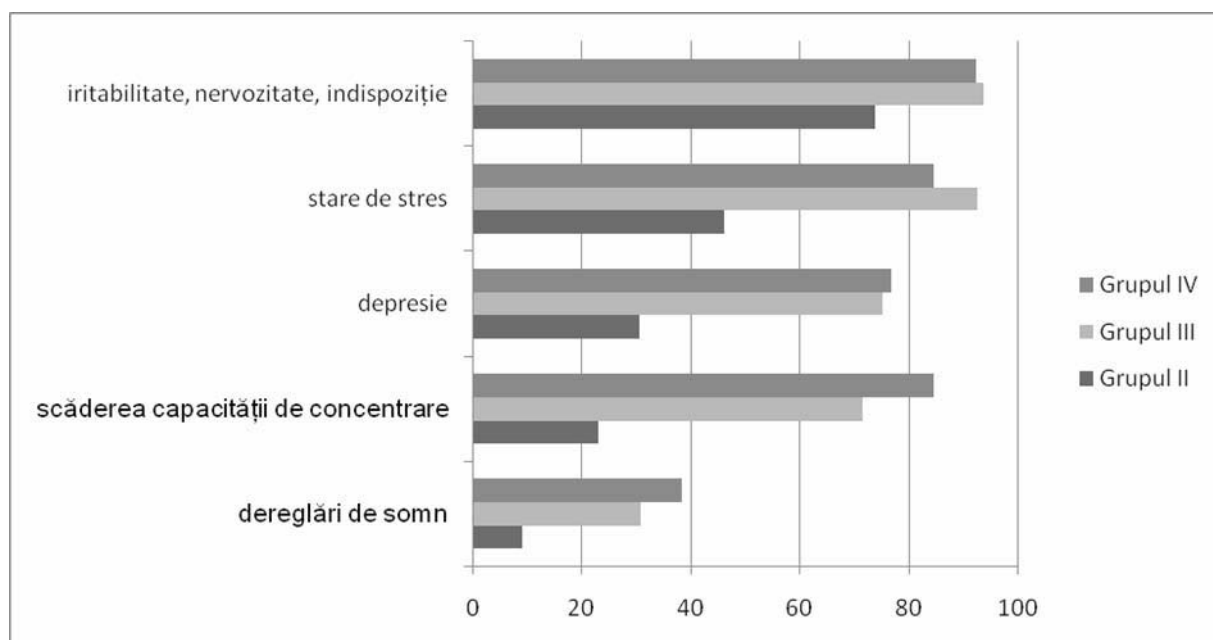


Fig. 2. Frecvența simptomelor premenstruale neuropsihice.

Anamneza de familie demonstrează predispoziție ereditară în dezvoltarea SPM, fapt ce corespunde datelor din literatură [3]. $45\% \pm 2,91$ dintre pacientele din grupurile III și IV menționează SPM, sindrom climacteric sau migrenă la mamă sau surori, comparativ cu $9,3\% \pm 1,69$ femei din grupurile I și II ($p < 0,001$).

Femeile cu SPM (grupurile III și IV) mai des folosesc cafea – 28 ($28,9 \pm 2,65$) și fumează – 13 ($13,4 \pm 1,99$), comparativ cu femeile din grupurile I și II: $17,4 \pm 2,21$ și $10,9 \pm 1,86$ respectiv.

Situații de stres, tensiune emoțională în familie și la serviciu au indicat 59 femei ($61\% \pm 2,85$) din gru-

purile III și IV, comparativ cu 64 femei ($32,8\% \pm 2,74$) din grupurile I și II ($p < 0,001$), acest fapt arată că situațiile de stres frecvente fac parte din factorii de risc în dezvoltarea SPM [4,5].

Frecvența simptomelor premenstruale este prezentată în Fig.2,3,4. Studiul de față a evidențiat (Fig.2) că dintre simptomele neuropsihice cel mai des întâlnite în perioada premenstruală în grupele II, III și IV sunt iritabilitatea, nervozitatea și indispoziția – $74\% \pm 2,63$, $92\% \pm 1,63$ și $93\% \pm 1,53$ respectiv, scorul în grupuri de femei cu SPM (III și IV) comparativ cu femeile fără SPM (II) fiind semnificativ mai mare

$p \leq 0,001$. Alte simptome neuropsihice cum ar fi starea de stres și anxietate, depresia, scăderea capacității de concentrare și dereglări de somn – în Grupul II nu ating nivelul de $50\% \pm 2,99$. Totodată, în grupurile III și IV aceste simptome sunt menționate destul de des: starea de stres – $92\% \pm 1,63$ și $84\% \pm 2,19$ respectiv ($p \leq 0,01$); depresia – $75\% \pm 2,59$ și $77\% \pm 2,52$ respectiv ($p \leq 0,05$); scăderea capacității de concentrare – $71\% \pm 2,72$ și $84\% \pm 2,19$ ($p \leq 0,01$). În rubrica *alte simptome* au fost menționate: agresivitate, tristețe, dispoziție instabilă, plâns cu o frecvență sub $40\% \pm 2,93$.

Dintre simptomele algice (Fig.3) cel mai des întâlnite în grupele II, III și IV sunt tensiunea și dureri în glandele mamare – $77\% \pm 2,52$, $94\% \pm 1,42$ și $94\% \pm 1,42$ respectiv, cu o diferență considerabilă între femeile cu SPM și cele fără SPM $p \leq 0,001$; durerile pelvine – $77\% \pm 2,52$, $92\% \pm 1,63$ și $84\% \pm 2,19$ respectiv ($p \leq 0,05$) și durerile abdominale – $49\% \pm 2,99$, $63\% \pm 2,89$ și $61\% \pm 2,93$ ($p \leq 0,001$). Cefalea și migrena în grupele III și IV depășesc nivelul de $80\% \pm 2,39$ cu o diferență considerabilă comparativ cu grupul II $23\% \pm 2,52$ ($p \leq 0,001$), cefaleea pronunțată este mereu asociată cu amețeli, grețuri și vomă. Cu toate că mastalgia și durerile pelvine și abdominale fac parte din acuze mai des întâlnite acestea sunt mai puțin deranjante comparativ cu cefalea și migrena legate de menstruație. Anume cefalea și migrena premenstruale sunt simptomele care în mare măsură afectează activitatea de muncă și studii, și alte lature a vieții și impun adresare după asistență medicală. Durerile pelvine și abdominale premenstruale în aproximativ 30% cazuri sunt asociate cu patologii pelvine (anexite, miom, endometrioza etc), algodismenoree sau contracepție

intrauterină (DIU). La rubrica *alte dureri* au fost menționate dureri articulare, dureri precordiale, dureri în membrele superioare și inferioare și dureri fără vre-o localizare definită cu o frecvență sub $30\% \pm 2,74$.

Dintre alte simptome premenstruale menționate de către femeile participante în studiu sunt erupții pe piele (poartă un caracter reversibil), creșterea poftei de mâncare, balonare abdominală și edeme, acestea nu au depășit frecvența de 40%.

Participantele în studiu din grupurile III și IV au confirmat influența negativă a simptomelor premenstruale asupra activităților de muncă și sociale. $60\% \pm 2,93$ din femei din grupul III și $75\% \pm 2,59$ ($p \leq 0,05$) de femei din grupul IV au indicat că simptomele premenstruale le limitează activitățile zilnice (activitatea socială, profesională, muncă/studii), simptomele premenstruale le distrag de la activitățile zilnice obișnuite.

Pe lângă impactul negativ al simptomelor premenstruale asupra calității vieții, SPM cauzează absențe de la serviciu sau studii din cauza simptomelor susnumite 1-2 zile în lună în dependență de forma și orarul de muncă: în grupul III – $16\% \pm 2,19$ și în grupul IV – $45\% \pm 2,98$ ($p \leq 0,001$).

Concluzii

1. SPM are o prevalență destul de mare între femeile de vârstă reproductivă din Republica Moldova și afectează bunăstarea emoțională, activitatea de muncă sau studii și relațiile interpersonale, și nu diferă mult de comunitatea de vest.

2. Dintre simptomele cel mai des întâlnite sunt simptome extragenitale (iritabilitate, nervozitate, depresie, migrenă, dureri în glandele mamare) pe care pacientele le consideră aparte de sistemul reproductiv,

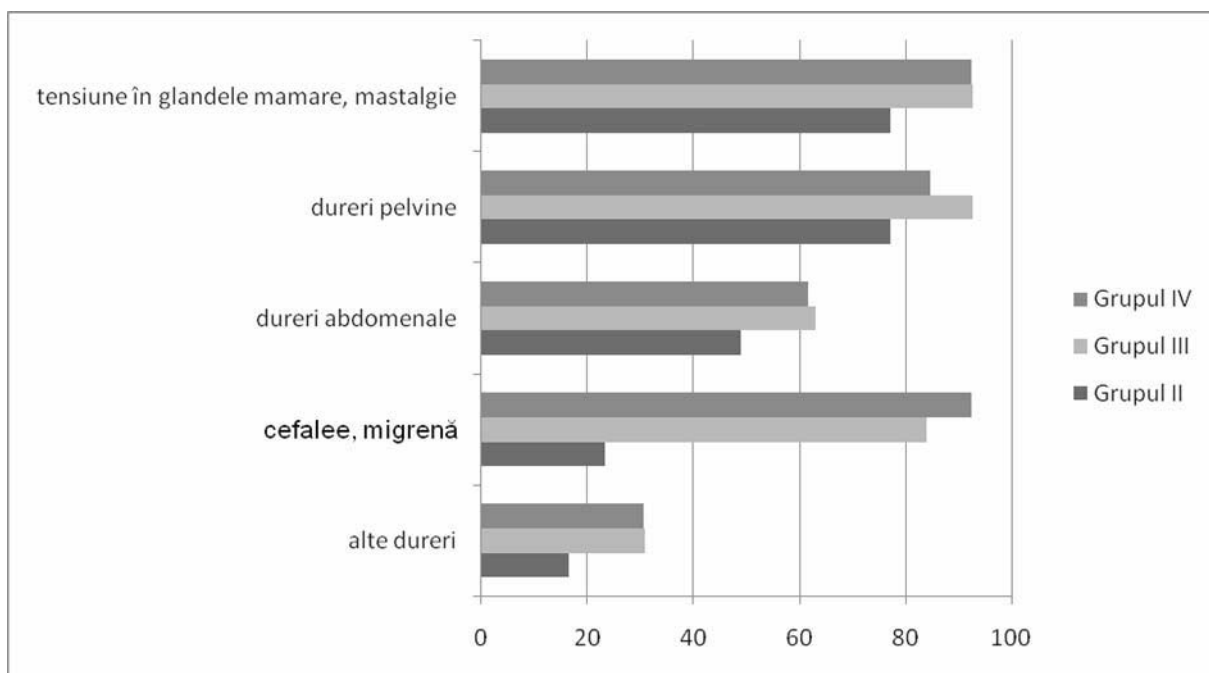


Fig.3. Frecvența simptomelor algice (%)

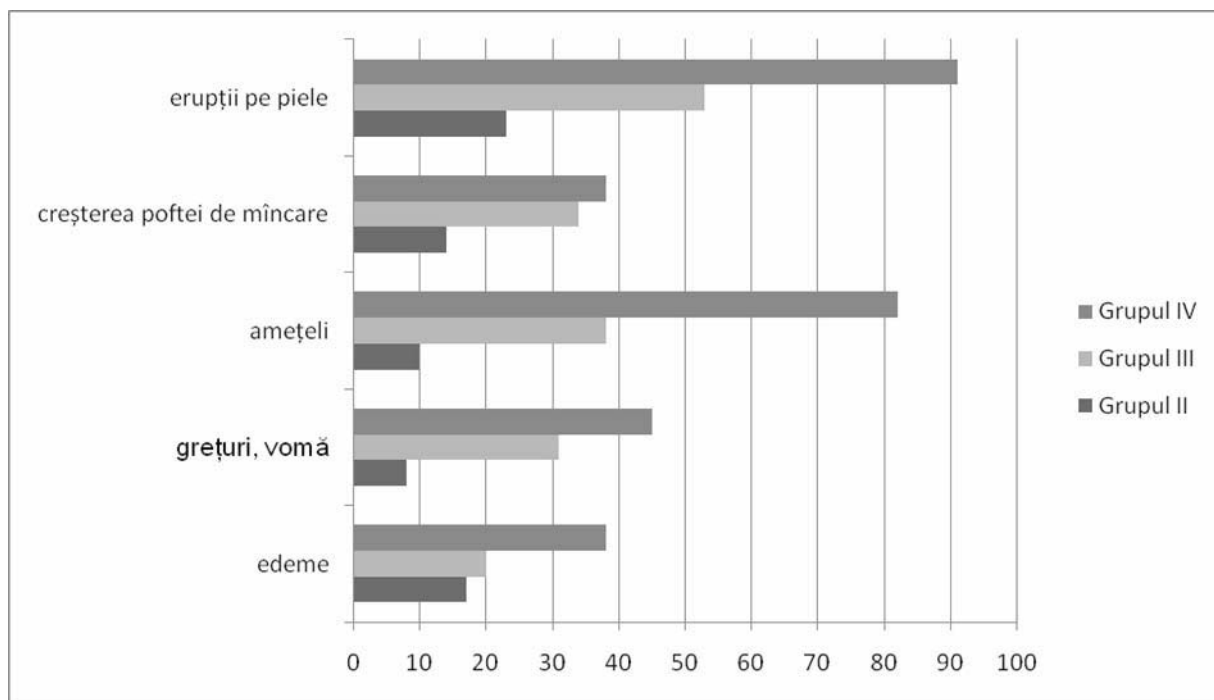


Fig.4. Alte simptome premenstruale în grupurile de cercetare (%).

aceasta cauzează o confuzie pentru pacienți și medici în ce privește conduita.

3. SPM moderat/sever are un impact negativ considerabil asupra calității vieții și relațiilor interpersonale .

4. Consumul excesiv de sare în alimentație, fumatul, consumul de cafea (mai mult de 3-4 căni/zi), de asemenea stresul cronic sau situații de stres acut pot fi implicate în geneza simptomelor premenstruale prin acțiune directă sau indirect asupra verigilor de patogeneză.

5. După cum a demonstrat studiul efectuat, femeile cu SPM moderat și sever mai des menționează simptome premenstruale sau climacteriu complicat la mamă sau surori.

Bibliografie

1. Moldovanu I. Profilul vegetativ motor. Chișinău, 2010.
2. Moșin V.N. Ginecologie Endocrinologică. Chișinău, 2003.
3. Paladi Gh. Ginecologie Endocrinologică. Chișinău, 1999.
4. Майоров М.В. Предменструальный синдром: проблемы патогенеза, особенности терапии. Провизор, 2007.
5. Прилепская В.Н. Предменструальный синдром. Гинекологическая эндокринология, 2007.

6. Серов В.Н., Тютюнник В.Л., Твердикова М.А. Предменструальный синдром: тактика ведения пациенток в амбулаторно-поликлинической практике. Практикум врача, №6, май, 2011.

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

8. O'Brien P.M.S. et al. (2011) Towards a consensus on diagnostic criteria, measurement and trial design of the premenstrual disorders: the ISPMD Montreal consensus. Arch Wom Ment Health, 14: 13-21.

9. Freeman E.W. Effects of Antidepressants on Quality of Life in Women with Premenstrual Dysphoric Disorder. Pharmacoeconomics, 2005, 23(5) 433-444.

10. Johnson S.R. Premenstrual Syndrome, Premenstrual Dysphoric Disorder and Beyond: A Clinical Primer for Practitioners. Obstetrics and Gynecology, 2004, vol.104, N4.

11. Rizk D.E.E. et al. Prevalence and impact of premenstrual syndrome in adolescent schoolgirls in the United Arab Emirates. Acta Obstet & Gyn, 2006; 85, 589-598.

12. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Management of Premenstrual Syndrome. Green-Top Guideline, No.48, Dec, 2007.

Ecaterina Babencu, A. Serbenco, Lilia Sinițina, V. Vataman
**PARTICULARITĂȚI MORFOPATOLOGICE ALE PLACENTEI
LA PACIENTELE CU VALVULOPATII MITRALE DOBÂNDITE**
*Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

SUMMARY

MORPHOPATHOLOGIC FEATURES OF PLACENTA IN PATIENTS WITH ACQUIRED MITRAL VALVULOPATHIES

Key words: *valvulopathy, circulatory insufficiency, placenta*

Relevance. *Cardiovascular diseases are observed in 1% of pregnant women and are the major cause of maternal and perinatal mortality. Acquired valvulopathy makes up about 80% out of the cardiovascular system diseases. Morphopathologic examination of placenta is one of the informational sources on the causes of fetal hypoxia, premature birth, intrauterine growth retardation, etc. At the same time, morphopathologic changes in placenta of pregnant women with circulatory insufficiency due to an acquired valvulopathy remain almost unresolved.*

The aim of the study. *Comparative analysis of morphopathologic changes in placentas of pregnant women with circulatory insufficiency due to an acquired valvulopathy.*

Materials and methods. *The study included 35 placentas, which were divided into groups depending on the degree of circulatory failure and without it. Placentas were examined macroscopically and hystopathologically using routine methods of staining with hematoxylin-eosin and pikrofuksin according to van Gieson. The changes revealed were treated with different statistical methods using STATISTICA 7.0. 61.0 EN of the StatSoft. Inc company (USA) (2006).*

Results. *Macroscopically, in placentas of pregnant women with circulatory failure there have been identified disorders of the form, placenta circumvallate, the cysts of chorionic plate in place of the umbilical cord attachment, additional cotyledons, heart attacks, focal calcification. It was also revealed the disorder of the umbilical cord attachment, sometimes with the presence of amniotic folds. Hystopathologically there it was identified a number of structural changes that have been grouped into several categories: inflammation processes, dyscirculatory changes, disorders in maturation of chorionic villi and compensatory-adaptive changes. Along with these changes, there were identified dysplastic changes in the chorionic villi and vessels. Statistical analysis revealed a strong correlation between the disorders of chorionic villi maturation and dyscirculatory changes ($r = 0,79$), and a moderate correlation between the disorders of chorionic villi maturation and inflammatory processes ($r = 0,65$). A high level of differences in changes in placentas from women with circulatory failure and without was found during the clustered analysis at Euclid distances.*

Conclusions. *Cardiovascular disorders in pregnant women lead to different structural changes in placenta, the most pronounced of which are dyscirculatory changes and disorders in chorionic villi maturation, which are increasing with a more pronounced degree of circulatory disorders in pregnant women ($p < 0,05$). The revealed strong correlation between the disorder in the maturation of chorionic villi and dyscirculatory changes indicate the important role of the latter for fetal development and is one of the links in the pathogenesis of intrauterine growth retardation. In groups of patients with circulatory disorders the cases of perinatal mortality were not registered, which is apparently related to a high level of compensatory-adaptive processes, which in this study made up 77%.*

РЕЗЮМЕ

**МОРФОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ У ПАЦИЕНТОК
С ПРИОБРЕТЕННЫМИ МИТРАЛЬНЫМИ ВАЛВУЛОПАТИЯМИ**

Ключевые слова: *валвулопатии, циркуляторная недостаточность, плацента*

Актуальность. *Сердечно-сосудистые заболевания наблюдаются у 1% беременных женщин и являются одной из главных причин материнской и перинатальной смертности. Приобретенные валвулопатии составляют около 80% из заболеваний сердечно-сосудистой системы. Морфопатологическое исследование плаценты является одним из источников информации о причинах гипоксии плода, преждевременных родов,*

внутриутробной задержки развития плода и др. В то же время морфопатологические изменения в плацентах беременных с циркуляторной недостаточностью обусловленной приобретенными валвулопатиями остаются практически нераскрытыми.

Цель исследования. Сравнительный анализ морфопатологических изменений в плацентах беременных с циркуляторной недостаточностью обусловленной приобретенными валвулопатиями.

Материал и методы. Настоящее исследование включило 35 плацент, которые были разделены на группы в зависимости от степени циркуляторной недостаточности и без таковой. Плаценты были исследованы макроскопически и гистопатологически с использованием рутинных методов окрашивания гематоксилин-эозином и пикрофуксином по ван Гизону. Выявленные изменения были обработаны разными статистическими методами с использованием STATISTICA 7.0. 61.0 EN компании StatSoft. Inc (США) (2006).

Результаты. Макроскопически, в плацентах от беременных с циркуляторной недостаточностью были выявлены нарушения формы, placenta circumvallate, кисты хориальной пластинки в месте прикрепления пуповины, добавочные котиледоны, инфаркты, очаговая кальцификация. Также были выявлены нарушения прикрепления пуповины, иногда с наличием амниотической складки. Гистопатологически был выявлен ряд структурных изменений, которые были группированы в несколько категорий: воспалительные процессы, дисциркуляторные изменения, нарушение созревания ворсин хориона и компенсаторно-приспособительные изменения. Наряду с этими изменениями были выявлены диспластические изменения в ворсинах и сосудах хориона. Статистический анализ выявил сильную корреляцию между нарушением созревания ворсин хориона и дисциркуляторными изменениями ($r=0,79$), и умеренную корреляцию между нарушением созревания ворсин хориона и воспалительными процессами ($r=0,65$). При кластерном анализе на эвклидовых расстояниях был выявлен высокий уровень различия изменений в плацентах от беременных с циркуляторной недостаточностью и без таковой.

Выводы. Сердечно-сосудистые нарушения у беременных приводят к различным структурным изменениям в плаценте, самые выраженные из которых являются дисциркуляторные изменения и нарушение созревания ворсин хориона, которые усиливаются при более выраженной степени циркуляторных нарушений у беременных ($p<0,005$). Выявленная сильная корреляция между нарушением созревания ворсин хориона и дисциркуляторными изменениями указывает на важную роль последних для внутриутробного развития плода и является одним из звеньев в патогенезе внутриутробной задержки развития плода. В группах пациенток с циркуляторными нарушениями не были зарегистрированы случаи перинатальной смертности, что по-видимому связано с высоким уровнем компенсаторно-приспособительных процессов, которые в данном исследовании составили 77%.

Introducere. Bolile cardiovasculare afectează 1% din femeile gravide și reprezintă una din cauzele principale ale mortalității materne și perinatale [1, 2]. Valvulopatiile mitrale dobândite constituie circa 80% din toate afecțiunile sistemului cardiovascular [3, 4]. În ultimele decenii, se determină o creștere a numărului de femei gravide cu boli cardiovasculare, fapt explicat prin diagnosticare precoce a afecțiunilor, inclusiv în 36% din cazuri în timpul sarcinii [2, 5], număr tot mai mare de femei gravide cu intervenții chirurgicale pe cord și de femei grav bolnave care, sperând în succesul științei și practicii medicale, decid să continue sarcina.

Dereglările hemodinamicii centrale la gravidele cu valvulopatii mitrale dobândite influențează negativ circulația utero-placentară și feto-placentară [6, 7], agravează evoluția sarcinii [8], sporesc riscul complicațiilor materne, fetale și neonatale (gestoze tardive, insuficiență feto-placentară, iminență de naștere prematură, hipoxie intrauterină, retard de dezvoltare intrauterină a fătului, morbiditate și mortalitate sporită a mamei și nou-născutului) [8]. Rata complicațiilor și mortalității crește concomitent cu majorarea clasei funcționale materne (NYHA) [9].

Evaluarea riscului sarcinii și nașterii la femeile cu valvulopatii mitrale dobândite este o problemă obstetrică majoră, permite prognozarea evoluției și rezul-

tatului sarcinii, determinarea tacticii de supraveghere a gravidei, prevenirea complicațiilor, argumentarea termenului și a modului sigur de naștere.

Placenta formează o unitate funcțională între mamă și făt și orice patologie a acestora va influența funcționarea normală a placentei cu posibile modificări morfologice. Examenul morfo-patologic al placentei este un suport important în clarificarea fiziopatologiei sarcinii, în evaluarea medico-legală a unui rezultat negativ, în gestionarea unei sarcini ulterioare [13]. Unele patologii, evidente la examenul macroscopic al placentei (infarct, decolare, placenta circumvallate etc.), sunt greu de detectat prin ecografie, care frecvent oferă și date fals pozitive [10]. Cercetarea morfo-patologică a placentei furnizează informații privind cauzele pre-natale de hipoxie fetală, unele dereglări neurologice, nașterea prematură, retardul de dezvoltare intrauterină, decesul nou-născutului etc. [10, 12, 14]. Totodată, placenta rămâne o sursă ignorată de informație, deși în 30-64% din cazuri examinarea acesteia poate avea relevanță clinică și poate determina cauzele unei sarcini nefavorabile.

În acest context, deși la momentul actual există multiple cercetări asupra modificărilor morfo-patologice în placenta în cadrul diferitelor stări patologice ale gravidelor, modificările lezionale în placenta la gravi-

de cu insuficiență circulatorie determinată de valvulopatii dobândite, practic rămân neelucidate.

Scopul studiului prezent constă în analiza comparativă a modificărilor morfo-patologice ale placentei la gravide cu valvulopatii mitrale dobândite și insuficiență circulatorie de diferit grad.

Material și metode. Cercetărilor morfopatologice au fost supuse 35 placentele prelevate de la femei gravide de diferită vârstă și termen de gestație cu valvulopatii mitrale dobândite și insuficiență circulatorie gradele I și II NYHA și fără patologie, ultimele constituind lotul martor. În funcție de gradul insuficienței circulatorii, placentele au fost divizate în 3 loturi: lotul martor (n=8), placentele de la gravide fără insuficiență circulatorie, lotul I (n=11), placentele de la gravide cu insuficiență circulatorie gradul I și lotul II (n=16) - placentele de la gravide cu insuficiență circulatorie gradul II. Examenul placentelor s-a realizat în primele 24 de ore de la naștere și a inclus studiul macroscopic - evaluarea formei, organometria (lungime, lățime, grosime, greutate) fără membrane și cordon ombilical, prezența lobilor accesorii etc. Au fost studiate inserția cordonului ombilical, torsiunea, nodulii, pseudonodulii și numărul de vase și leziunile focale ale parenchi-

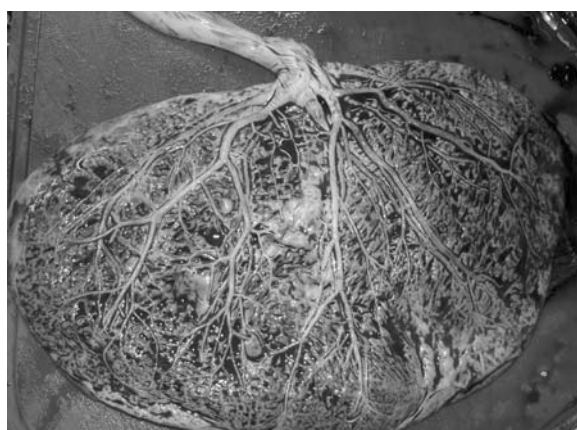
mului discului (infarcte, trombi intervulari, hematom retroplacentar etc.).

Mostrele pentru examenul histologic al placentei au fost prelevate din toate zonele patologice și la limită cu cele normale, zonele centrală și paracentrală ale discului placentei, din cordonul ombilical, membrane cu utilizarea colorațiilor uzuale (hematoxină și eozină și picrofuxină van Gieson).

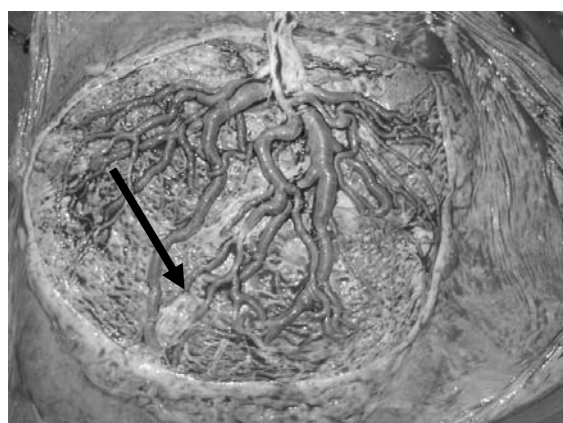
Pentru prelucrarea statistică a datelor obținute s-au utilizat metodele varianței, corelațională, analiza clusteriană pe distanțe euclidiene (construirea dendrogramelor) ale pachetului de Soft STATISTICA 7.0. 61.0 EN al companiei StatSoft. Inc (SUA) (2006). Statistic semnificative s-au considerat diferențele, când valoarea indicelui p atingea nivelul de 5% ($p < 0,05$).

Rezultate și discuții. În studiul nostru, vârsta medie a gravidelor a alcătuit $27,8 \pm 1,3$ ani în lotul martor, $26,6 \pm 1,4$ ani în lotul I și $30,7,0 \pm 1,9$ ani în lotul II. Termenul de gestație a constituit $38,9 \pm 0,2$, $38,3 \pm 0,7$ și $37,6 \pm 1,4$ săptămâni, respectiv.

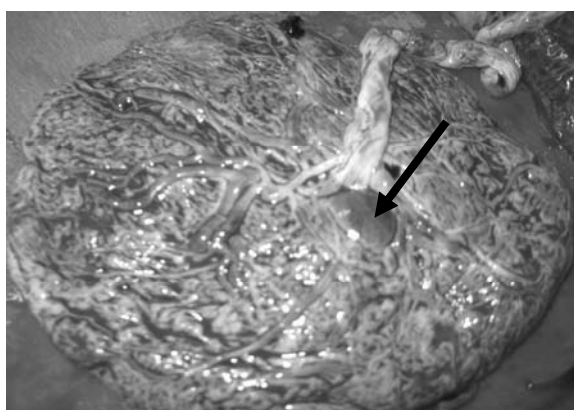
Macroscopic, placentele din loturile I și II prezentau modificări ale formei (placentă rotundă, ovală, triunghiulară) (figura 1, A), placenta circumvallate (figura 1, B), chisturi ale membranei coriale la nivelul



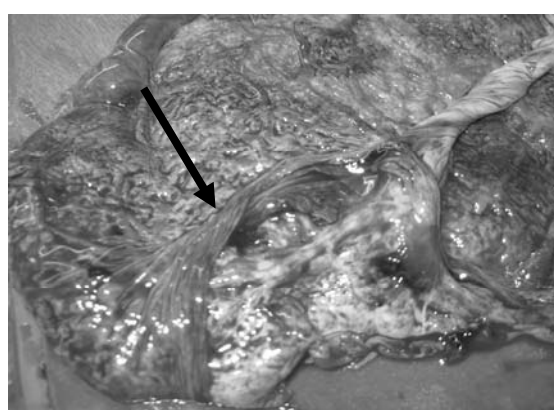
A



B



C



D

Figura 1. Macropreparate: A - formă ovalară a placentei, inserție marginală a cordonului ombilical. B - placenta circumvallate cu numeroase infarcte de dimensiuni mici (săgeata). C - chist al membranei coriale localizat adiacent zonei de inserție a cordonului ombilical (săgeata). D - inserție periferică a cordonului ombilical, bridă amnională (săgeata).

inserției cordonului ombilical (figura 1, C), cotiledoane accesorii, infarcte în focar, calcifieri.

În literatura de specialitate este descrisă relația între anomaliile cordonului ombilical și colorarea meconială a lichidului amniotic, moartea intrauterină, nașterea prematură, leziunile cardiace intrapartum [10]. În studiul nostru, de asemenea, s-au constatat dereglări de inserție a cordonului ombilical - inserție marginală și periferică, asociată uneori cu bridă amnionială (figura 1, D).

Greutatea placentelor din lotul martor este statistic semnificativ mai mare ($488,8 \pm 23,5$ g), comparativ cu lotul I ($431,9 \pm 38,0$ g; $p < 0,05$) și lotul II ($342,5 \pm 44,0$ g; $p < 0,05$) de studiu, fapt, posibil, determinat de evoluția proceselor lezionale în placentele gravidelor cu insuficiență circulatorie și reducerea greutateii acestora. Indicatorii organometrici erau similari în toate loturile de studiu: lungimea medie a placentelor în lotul martor, lotul I și lotul II era egală cu $17,7 \pm 0,5$ cm, $19,9 \pm 0,7$ cm și $19,3 \pm 0,8$ cm, lățimea medie a placentelor - cu $15,8 \pm 0,4$ cm, $15,27 \pm 0,9$ cm și $16,6 \pm 0,9$ cm, iar grosimea medie a placentelor - cu $2,1 \pm 0,1$ cm, $1,9 \pm 0,1$ cm și $1,9 \pm 0,18$ cm, respectiv.

Așadar, la pacientele cu tulburări cardiovasculare de divers grad s-au constatat modificări ale formei placentare (ovală, triunghiulară etc.), placenta circumvallate, cotiledoane accesorii, chisturi ale membranei coriale, infarcte în focar și calcifieri. Au fost depistate dereglări de inserție ale cordonului ombilical - inserție marginală și periferică, uneori în asociere cu bridă amnionială.

Studiul histopatologic al placentelor a evidențiat multiple modificări lezionale și compensator-adaptive de intensitate variată, care au fost grupate în 4 categorii: procese inflamatorii, tulburări circulatorii, discronism de maturizare a corionului vilar și modificări compensator-adaptive.

Membrana bazală frecvent apărea îngustată, cu sau fără infiltrație inflamatorie, de regulă, de caracter limfoid sau limfo-granulocitar moderat, cu divers grad de modificări distrofice ale deciduocitelor și substanței adiacente. Mai rar s-au constatat vilita vilozităților de ancoră de divers grad de intensitate, corioamnionita leucocitară difuză sau segmentară fetală sau placentară, vilozități coriale hipo- sau avascularizate, uneori cu trombi hialinizați în organizare.

Conform rezultatelor unor studii, corioamnionita este confirmată prin examen histopatologic în aproximativ 43-60% de cazuri [10] și este mai frecventă în cazul nașterilor premature, comparativ cu nașterile la termen [11], corelând mai puternic cu simptomele fetale de infecție, decât cu cele materne [10]. Caracteristici morfologice asociate cu perfuzie utero-placentară insuficientă, inclusiv infarcte, proliferarea mugurilor sincițiali și dezlipirea deciduală au fost observate în 20% de placentele [11].

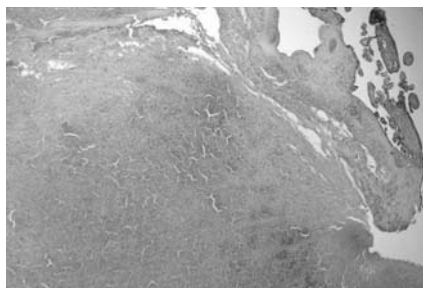
În placentele din nașteri la termen, studiate de noi, s-au constatat modificări displazice, manifestate prin vilozități cu ramificări monstruoase, însoțite uneori de o calcifiere în focar, iar alteori de o rețea vasculară a corionului placentar. Discronismul de maturizare a corionului vilar se confirma prin prezența vilozităților imature.

Dereglările circulatorii acute și cronice în placenta provoacă modificări morfologice caracteristice: 1) tromboza spațiului intervilar (figura 2, A), 2) infarct ischemic (figura 2, B), 3) dilatarea varicoasă a unor vase spirale (figura 2, C), 4) microdecolarea precoce a placentei, exprimată prin microhematom epidecidual cu comprimare moderată și disjunctie ușoară a membranei bazale (figura 2, D), 5) zone afuncționale cu depuneri de fibrinoid în spațiul intervilar (figura 2, E), 6) procese de scleroză a stromei vilare (figura 2, F) și 7) modificări vasculare - angiopatie hipertroficostenozantă idiopatică (figura 2, G).

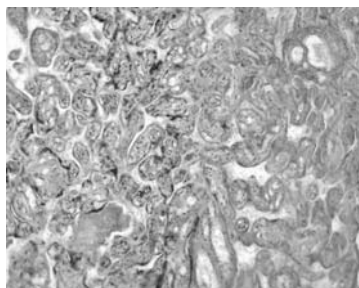
Conform datelor din literatura de specialitate, indicele de pierdere a țesutului vilos variază de la 10% la 30% în infarcte placentare semnificative și de la 20% la 30% în depunerea periviloasă de fibrină [13].

Frecvent au fost relevate modificări compensatorii ale elementelor structurale placentare: proliferare compensatorie a sincițiului, angiectazia rețelei venoase și dezvoltarea capilarelor colaterale (figura 2, H), angiomatoza compensatorie frecvent însoțită de fenomenul de migrare a vaselor (figura 2, I).

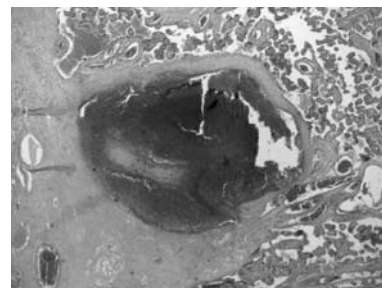
În 29% de cazuri erau prezente procesele inflamatorii, în 51% - tulburări circulatorii, în 40% - discronism de maturizare a corionului vilar și în 77% - modificări compensator-adaptive. Corelație puternică a fost stabilită între discronismul de maturizare și tulburările circulatorii ($r=0,79$), corelație moderată - între discronismul de maturizare și procesele inflamatorii ($r=0,65$) (tab. 1).



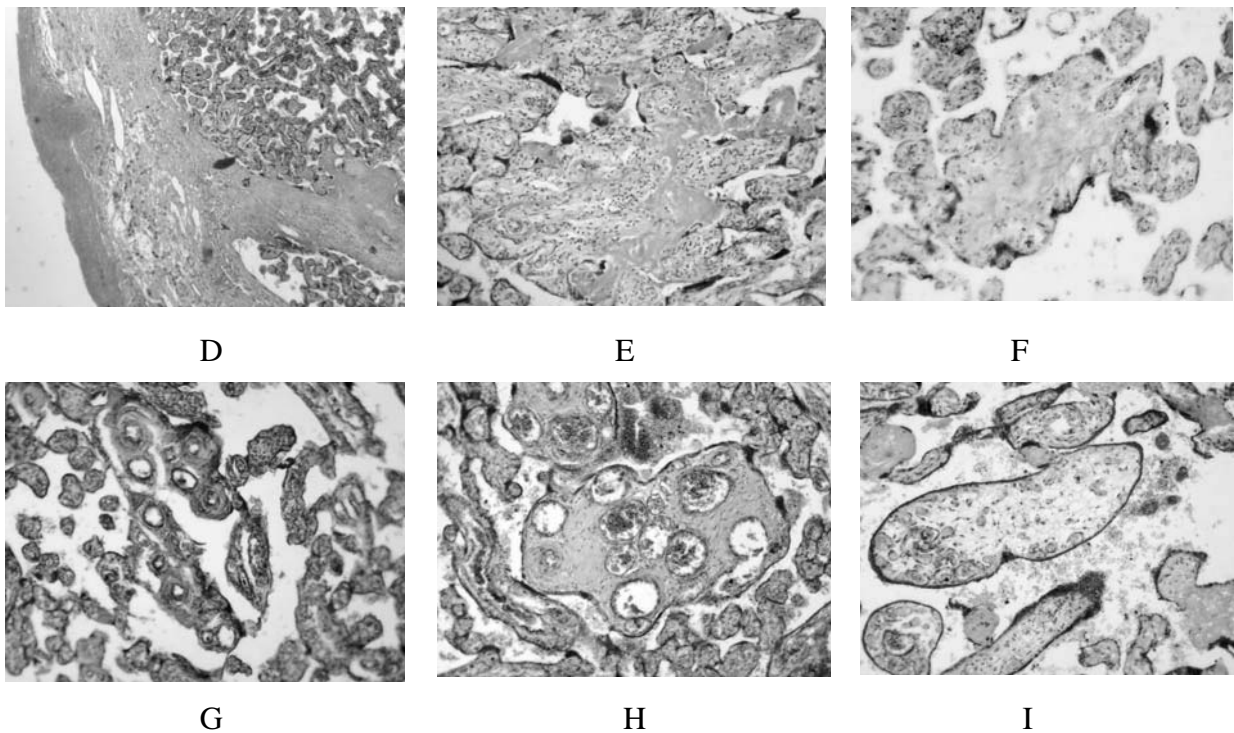
A



B



C



Tabelul 1

Analiza corelațională între procesele inflamatorii, tulburările circulatorii, discronism de maturizare și modificările compensator-adaptive în placenta

Indici	Procese inflamatorii	Tulburări circulatorii	Discronism de maturizare	Modificări compensator-adaptive
Procese inflamatorii	1,0			
Tulburări circulatorii	0,49	1,0		
Discronism de maturizare	0,65	0,79	1,0	
Modificări compensator-adaptive	0,34	0,42	0,44	1,0

Dereglările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar au fost depistate statistic semnificativ mai frecvent în lotul I (55% și 45%, respectiv) și lotul II (63% și 56%, respectiv) de studiu, comparativ cu lotul martor (25% și 0%, respectiv; $p < 0,05$).

Analiza clusteriană pe distanțe euclidiene, care elucidează gradul de similitudine/deosebire între

tulburările circulatorii și discronismul de maturizare a corionului vilar în funcție de loturi, a format două cluster: primul din loturile I și II, al doilea din lotul martor. Acest rezultat relevă un grad înalt de similitudine între pacientele cu insuficiență circulatorie de gradele I și II, care se deosebesc semnificativ de pacientele fără insuficiență circulatorie (fig. 3).

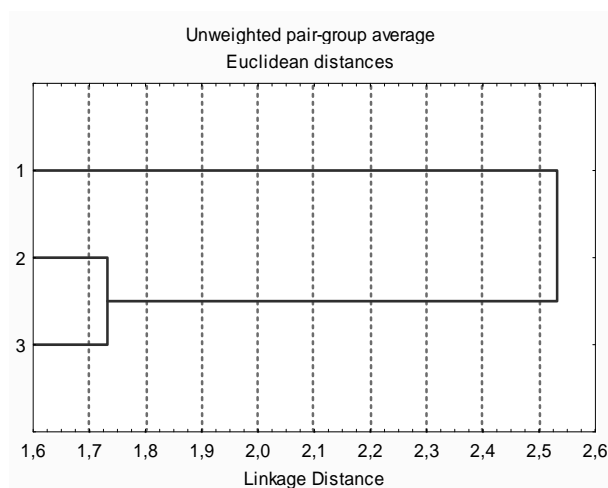


Figura 3. Modificări histopatologice în dereglările circulatorii acute și cronice în placenta: tromboza spațiului intervilar (A), infarct ischemic cu zona de proliferare compensatorie a sincițiului (B), dilatare varicoasă a vaselor spiralate (C), microhematom epidecidual cu comprimare moderată și disjuncție ușoară a membranei bazale (D), zonă afuncțională -conglomerate de vilozități cu o rețea anemizată, circumscrise și înglobate în fibrinoid (E), scleroza stromei vilare cu migrarea periferică a capilarelor și proliferare în muguri a sincițiului (F), vilozitate intermediară cu semne de angiopatie hipertrofico-stenozantă idiopatică (G), angiectazia rețelei venoase și dezvoltarea capilarelor colaterale (H), vilozități intermediare cu angiomasă compensatorie cu fenomen de migrare a vaselor sangvine. Colorație HE, x10-40; van Gieson, x20.

Așadar, placentele pacientelor cu insuficiență cardiovasculară prezentau procese inflamatorii în diverse elemente structurale placentare, tromboza spațiului intervilar, infarct ischemic, dilatare varicoasă a unor vase spiralate, microhematom epidecidual, zone afuncționale, depuneri de fibrinoid în spațiul intervilar, scleroza stromei vilare, angiopatie hipertrofico-stenozantă, ramificare displazică a vilozităților coriale, proliferarea sincițiului, angiectazia rețelei venoase, dezvoltarea capilarelor colaterale, angiomatoza compensatorie, migrarea vaselor sangvine.

Concluzii

1. Cercetările morfopatologice au arătat că tulburările cardiovasculare la gravide induc diverse modificări lezionale în elementele structurale ale placentei. Cele mai importante modificări sunt tulburările circulatorii și discronismul de maturizare de divers grad, care se intensifică statistic semnificativ concomitent cu creșterea gradului de insuficiență circulatorie.

2. Studiul a constatat o corelație pozitivă statistic semnificativă între tulburările circulatorii și discronismul de maturizare ($r=0,79$), fapt care determină impactul asupra stării intrauterine a fătului, este o verigă în patogenia retardului fetal și are importanță predictivă pentru medicul clinician.

3. În loturile de paciente cu insuficiență circulatorie nu s-au înregistrat decese perinatale, fapt determinat, probabil, de nivelul înalt al proceselor compensator-adaptive (77%).

Bibliografie

1.Soler-Soler J., Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart*. 2000, vol. 83, no. 6, p. 721-725.

2.Wasim T., Amer W., Majrroh A. et al. Foetomaternal outcome of pregnancy with cardiac disease. *J. Pak. Med. Assoc.* 2008, vol. 58, no. 4, p. 175-178.

3.Doshi H., Oza H., Tekani H. et al. Cardiac disease in pregnancy - maternal and perinatal outcome. *J. Indian*

Med. Assoc. 2010, vol. 108, no. 5, p. 278-280.

4.Nqayana T., Moodley J., Naidoo D. Cardiac disease in pregnancy. *Cardiovasc. J. Afr.* 2008, vol. 19, no. 3, p. 145-151.

5.Siva A., Shah A. Moderate mitral stenosis in pregnancy: the haemodynamic impact of diuresis. *Heart*. 2005, vol. 91, no. 1, p. e3.

6.Gelson E., Gatzoulis M., Johnson M. Pregnancy plus Valvular heart disease. *BMJ*. 2007, vol. 335, no. 7628, p. 1042-1045.

7.Stout K.K., Otto C.M. Pregnancy in women with valvular heart disease. *Heart*. 2007, vol. 93, no. 5, p. 552-558.

8.Vasu S., Stergiopoulos K. Valvular heart disease in pregnancy. *Hellenic J. Cardiol.* 2009, vol. 50, no. 6, p. 498-510.

9.Elkayam U., Gleicher N. Cardiac problems in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease. 3rd ed. New York: Wiley-Liss, 1998, 762 p.

10.Gordijn S.J., Dahlstrom J.E., Khong T.Z. et al. Histopathological examination of the placenta: key issues for pathologists and obstetricians. *Pathology*. 2008, vol. 40, no. 2, p. 176-179.

11.Hecht J.L., Allred E.N., Kliman H.J. et al. Histological characteristics of singleton placentas delivered before the 28th week of gestation. *Pathology*. 2008, vol. 40, no. 4, p. 372-376.

12.Stanek J. Membrane microscopic chorionic pseudocysts are associated with increased amount of placental extravillous trophoblasts. *Pathology*. 2010, vol. 42, no. 2, p. 125-130.

13.Khong T.Y., Gordijn S.J. Quality of placental pathology reports. *Pediatr. Dev. Pathol.* 2003, vol. 6, no. 1, p. 54-58.

14.Hargitai B., Marton T., Cox P. Best practice no 178. Examination of the human placenta. *J. Clin. Pathol.* 2004, vol. 57, no. 8, p. 785-792.

Natalia Zarbailov¹, V. Puiu², Tamara Codrean², Polina Lobodă², Angela Bivol²
**EVALUAREA CUNOȘTINȚELOR MEDICILOR DE FAMILIE PRIVIND CONȚINUTUL RECOMANDĂRILOR
CLINICE NAȚIONALE ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII MAMEI ȘI COPILULUI.**

¹*Catedra Medicină de familie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

²*Asociația Medicală Teritorială Botanica, municipiu Chișinău*

SUMMARY

**THE KNOWLEDGE ASSESSMENT OF FAMILY PHYSICIANS ABOUT THE NATIONAL
CLINICAL GUIDELINES CONTENT ON MATERNAL AND CHILD HEALTH**

Key words: *family physicians, mother and child health, knowledge, national clinical protocols.*

Maternal and Child Health became the part of standard for family physicians professional training in 1998. The skills of medical care for pregnant women and newborns carried out on the continuous medical education courses and in the national projects on perinatology.

The purpose of this study was to assess the knowledge of family physicians about the content of national clinical guidelines for maternal and child health. The task was to identify the level of knowledge of doctors about the standards of medical care to pregnant women and newborns, and to determine the usefulness of the questionnaire as a tool for assessment.

Material and methods. *Quality Committee, acting under the Territorial Medical Association Botanica Chisinau municipality, has developed a questionnaire for physicians and includes a section that reflects the content of national guidelines for maternal and child health.*

Results and conclusion. *The 88 family doctor survey has demonstrated a good level of knowledge about mother and child care in this district. However, the need to continue the doctor's training for a better knowledge of signs of life-threatening young child's conditions and criteria for hospitalization of children with pneumonia is compulsory.*

Training courses in the area of maternal and child health, in which included in the study doctors took part, helped to strengthen their knowledge. The knowledge assessment is an available tool for future educational steps, planning to improve the professional competence, which includes elements of self-esteem and self-education. Depending on the results of a systematic assessment of the knowledge the Quality Committee may determine the planning of refresher training of doctors, including the health of mother and child.

РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА ЗНАНИЙ СЕМЕЙНЫХ ВРАЧЕЙ О СОДЕРЖАНИИ НАЦИОНАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОТОКОЛОВ В
ОБЛАСТИ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

Ключевые слова: *семейные врачи, здоровье матери и ребенка, знания, национальные клинические протоколы.*

Охрана Здоровья Матери и Ребенка вошла в стандарт подготовки семейных врачей в 1998 году. Обучение врачей навыкам медицинского ухода за беременной женщиной и новорожденным проводилось на курсах повышения квалификации врачей и в ходе национальных проектов по перинатологии.

Цель исследования заключалась в оценке знаний семейных врачей о содержании национальных клинических протоколов в области здоровья матери и ребенка. Была поставлена задача выявления уровня знаний врачей о стандартах медицинского ухода за беременной и новорожденным, и определения полезности опросника как инструмента оценки знаний.

Материал и методы. *Комитет Качества, действующий в рамках Медицинской Территориальной Ассоциации Ботаника г.Кишинева, разработал опросник для врачей и включил раздел, отражающий содержание национальных клинических протоколов в области здоровья матери и ребенка.*

Результат исследования и выводы. *Опрос 88 семейных врачей продемонстрировал хороший уровень знаний в области охраны здоровья матери и ребенка в этом секторе, включая стандарт наблюдения за беременной женщиной и новорожденным. Однако, требуется продолжить обучение врачей для лучшего знания признаков угрожающих жизни ребенка раннего возраста состояний и критериев госпитализации ребенка с пневмонией.*

Курсы обучения в области охраны здоровья матери и ребенка, в которых участвовали врачи, включенные в исследование, способствовали укреплению их знаний. Оценка знаний - доступный инструмент планирования дальнейших шагов для повышения уровня профессиональной грамотности, включающий элементы самооценки и самообразования. В зависимости от результатов систематической оценки знаний Комитет Качества может определять планирование курсов повышения квалификации врачей, в том числе в области охраны здоровья матери и ребенка.

Actualitatea problemei.

Reformarea asistenței medicale primare și trecerea la activitatea după principiu medicinei de familie a avut loc în câteva etape începând cu anul 1993. Drept urmare, mulți dintre medici terapeuți și pediatri din ambulator au devenit medici de familie.

Odată cu apariția noii specialități a fost nevoie de atribuirea unor competențe profesionale și delimitarea responsabilităților între medicii de familie și medicii de alte specialități, inclusiv obstetricieni și pediatri-neonatologi. Standardul de pregătire și de competență profesională a medicilor de familie a fost publicat prin Ordinul nr.163 al Ministerului Sănătății (MS) din anul 1998. În anul 2010 profesiograma și standardul de pregătire au fost revizuite și aprobate în versiunea nouă prin Ordinul nr. 695 al Ministerului Sănătății din 13.10.2012. În acest ordin la capitolul **Competențe profesionale în domenii necesare pentru diagnosticare, tratament, supraveghere și referire după caz** printre stări și entități nozologice din domeniul obstetricii și ginecologiei sunt incluse Sarcina fiziologică, Gestozele, Perioada de lăuzie; și la capitolul Deprinderi practice sunt incluse manevrele de examinare și evaluare a sănătății nou-născutului.

Primii pași în instruirea medicilor de familie în domeniul îngrijirii gravidei și nou-născutului s-au realizat în cadrul pregătirii postuniversitare prin specializare primară. Totodată, în conținutul cursurilor în cadrul facultății de perfecționare a medicilor la Catedrele Obstetrică și Ginecologie, Neonatologie și Medicina de familie au fost incluse subiectele din domeniul îngrijirii mamei și copilului nou-născut. Majoritatea medicilor de familie au participat la cel puțin un curs de instruire la catedrele nominalizate. Concomitent medicii de familie au beneficiat de numeroase instruirii în domeniul îngrijirilor perinatale în cadrul "Programului Național Fortificarea asistenței medicale perinatale în Republica Moldova" (1998-2002) și "Programul de promovare a serviciilor perinatale de calitate" (2003-2007), susținute de OMS, UNICEF și alți donatori în scopul fortificării îngrijirilor medicale prestate în teritoriu femeilor în perioada sarcinii și maternității de către medicii de familie.

Conform Ordinului Ministerului Sănătății nr.139 din 28 mai 2002 "Cu privire la aprobarea formularelor de evidență medicală primară din instituțiile medicale" Protocolul standard de îngrijire perinatală a fost implementat în practica medicală prin introducerea formularului 113/e "Carnetul Medical Perinatal". Medi-

cii de familie au fost instruiți privind modalitatea completării Carnetului, care se oferă gravidei cu păstrarea copie informației în Instituția medicală.

În paralel pentru a oferi medicilor de familie suport clinic și managerial pentru prestarea serviciilor de calitate gravidelor și nou-născuților au fost editate Ghidul A, B, C Național de Perinatologie și Supliment la Ghidul C Național de Perinatologie "Protocoale de îngrijire și tratament în obstetrică și neonatologie", destinat medicilor obstetricieni, neonatologi și medicilor de familie.

Medicii de familie din sectorul Botanica, municipiul Chișinău au beneficiat de un șir de activități educaționale în domeniul sănătății mamei și copilului. În perioada anilor 2004-2005 ei au fost instruiți în cadrul cursurilor de formare de formatori în "Școlarizarea părinților și deschiderea claselor antenatale". 63 medici de familie și 36 asistenți ai medicului de familie au fost instruiți la locul de muncă în Asistența antenatală în anul 2009. Au participat la instruirea consacrată Conduitei Integrate a Maladiilor la Copii (CIMC) în anul 2008 96% din medicii de familie. Conform tematicii anuale medicii de familie participă la Conferințele desfășurate în Centrul Perinatal Municipal. Tematica abordată ține de îngrijiri antenatale ca, de exemplu, Urgențe în sarcină, Hipertensiunea arterială indusă de sarcină, Infecții urogenitale în sarcină și altele.

Evaluarea calității serviciilor de asistență perinatală prestate în cadrul Asociației Medicale Teritoriale Botanica se efectuează trimestrial în cadrul examenelor de bilanț, la ședințele Consiliului Medical anual, în cadrul ședințelor Consiliului Calității.

Scopul și obiectivele studiului

Scopul studiului este evaluarea cunoștințelor medicilor de familie (MF) privind conținutul recomandărilor clinice naționale în domeniul sănătății mamei și copilului. Obiectivele studiului au constat în identificarea nivelului de cunoștințe al medicilor de familie a standardelor de supraveghere a gravidelor și copiilor și aprecierea utilității chestionarului ca instrument de evaluare.

Material și metode. Studiul prezent a fost realizat în anul 2011 în Asociația Medicală Teritorială (AMT) Botanica, municipiul Chișinău. Medicilor de familie li s-a propus completarea unui chestionar elaborat de Consiliul Calității al Instituției în scopul evaluării cunoștințelor lor în domeniul activității asistenței medicale primare și conținutului recomandărilor clinice naționale. În studiu au participat 88 medici de fami-

lie. Toți medicii au completat chestionarul în același timp în toate trei Centre ale Medicilor de Familie, care fac parte din AMT nominalizată. Chestionarul reflectă conținutul activității asistenței medicale primare, recomandările Ghidurilor Naționale de Perinatologie și Standardele de supraveghere a gravidelor și copiilor aprobat prin ordinul nr.137 din 28.12.2005 al MS. Datele colectate au fost prelucrate statistic cu ajutorul Componentei Excell a suitei Microsoft Office.

Rezultate și discuții. Medicilor de familie li s-a propus să răspundă la un șir de întrebări care reflectă serviciile acordate femeilor însărcinate și copiilor de vârstă fragedă.

Câte vizite se recomandă pentru o gravidă sănătoasă pe parcursul sarcinii? La această întrebare $92,0 \pm 2,90\%$ din respondenți au menționat 4-6 vizite standard pe parcursul sarcinii. Frecvența lunară a vizitelor este considerată standardă de către $10,2 \pm 3,25\%$ medici de familie. Un medic a considerat necesar ca gravida să frecventeze medicul de 12-14 ori pe parcursul sarcinii.

Care din investigațiile numite mai jos ne ajută cel mai bine în aprecierea dezvoltării intrauterine a fătului? Răspunsurile medicilor s-au repartizat în modul următor: înălțimea fundului uterin – $84,1 \pm 3,92\%$, bătăile cordului fetal – $50,0 \pm 5,36\%$, adaosul ponderal al gravidei – $40,9 \pm 5,27\%$, USG până la 16 săptămâni – $30,7 \pm 4,94\%$.

Conform standardului gravidograma trebuie înregistrată la fiecare vizită antenatală – rata răspunsurilor pozitive este de $95,5 \pm 2,23\%$. Un medic a considerat că este suficientă completarea gravidogramei înainte de naștere, doi medici consideră că nu este obligatoriu de înregistrat gravidograma, deoarece este un lucru suplimentar.

Diagnosticul anemiei se stabilește la gravide la un nivel al hemoglobinei de: mai mic de 120 g/l – nici un răspuns, mai mic de 110 g/l – $96,6 \pm 1,95\%$, mai mic de 100 g/l – $4,5 \pm 2,23\%$, mai mic de 90 g/l – $3,4 \pm 1,95\%$.

Hipertensiunea în sarcină este diagnosticată în cazul: creșterii tensiunii diastolice cu 15 mm Hg față de cea inițială – $14,8 \pm 3,80\%$, a celei sistolice cu 30 mm Hg față de cea inițială – $26,1 \pm 4,71\%$; când tensiunea arterială este egală sau mai mare de $140/90 \text{ mm Hg}$ – $36,4 \pm 5,16\%$, și combinarea tuturor celor trei semne în $61,4 \pm 5,22\%$.

Diagnosticul preeclampsiei se va stabili: în cazul tensiunii arteriale $120/70 \text{ mmHg}$ combinate cu edeme pe gambe – $10,2 \pm 3,25\%$, tensiunii arteriale $170/110 \text{ mm Hg}$ – $34,1 \pm 5,08\%$, tensiunii arteriale $140/90 \text{ mm Hg}$ cu proteinurie $0,3 \text{ g/l}$ – $63,6 \pm 5,16\%$, toate cele enumerate – $33,0 \pm 5,04\%$.

Pentru acordarea asistenței medicale de urgență în caz de eclampsie se folosesc preparatele: sulfat de magneziu, seduxen – $94,3 \pm 2,48\%$, furosemid – $15,9 \pm 3,92\%$, promedol, no-spa, papaverină – $3,4 \pm 1,95\%$, droperidol – nici un răspuns.

Standardul de supraveghere prevede vizita medicului la domiciliu la nou-născutul sănătos: în primele 3 zile după externarea din maternitate – $100,0\%$, la a 14 zi după externarea din maternitate – $93,2 \pm 2,70\%$ răspunsuri. Răspunsurile “la fiecare 3 zile” și “săptămânal” au fost negate.

Alimentația naturală exclusivă înseamnă: “nu se dă copilului nici un alt aliment în afară de lapte matern” – $93,2 \pm 2,70\%$, “copilul se hrănește la cerere” – $58,0 \pm 5,29\%$, “nu sunt oferite biberoane” – $17,0 \pm 4,03\%$, “se hrănește de 5-6 ori pe zi” – $2,3 \pm 1,60\%$.

Profilaxia rahitismului se efectuează din a 10-a zi de la naștere până la vârsta de 2 ani – au răspuns $98,9 \pm 1,14\%$ medici de familie, un medic a considerat suficientă perioada de la 1 lună până la 1 an.

Semnele de pericol pentru copiii sugari sunt: dispnee – $42,0 \pm 5,29\%$, vomă – $43,2 \pm 5,31\%$, convulsii – $44,3 \pm 5,33\%$, refuz să bea, să sugă la sân – $44,3 \pm 5,33\%$. Toate simptomele enumerate au fost considerate semne de pericol de către $96,6 \pm 1,95\%$ medici de familie.

Criteriile de spitalizare a copiilor cu pneumonie sunt: “toți copiii până la 12 luni”, “tirajul cutiei toracice” câte $40,9 \pm 5,27\%$, “complicații toxice”, “familii social vulnerabile” câte $39,8 \pm 5,25\%$ răspunsuri. Toate semnele propuse în final au fost identificate ca fiind criterii de spitalizare a copiilor cu pneumonie de către $94,3 \pm 2,48\%$ medici de familie.

Răspunsurile obținute în urma anchetării medicilor de familie indică în general cunoașterea bună a îngrijirii medicale a gravidei și copilului de vârstă fragedă, rezultatul ce diferă de datele O. Cernețchii și colab. (2002) și reflectă prezența schimbărilor realizate în domeniu în ultimii 10 ani.

Cea mai înaltă rată a răspunsurilor corecte, mai mult de 90% , a fost privind numărul vizitelor antenatale, frecvența completării gravidogramei, diagnosticul anemiei în sarcină, tratamentul de urgență în caz de eclampsie, standardul de supraveghere de către medicul de familie la domiciliu a nou-născutului sănătos, profilaxia rahitismului, semnele de pericol pentru copiii sugari, criterii de spitalizare a copiilor cu pneumonie.

Totodată, se observă unele diferențe în răspunsurile oferite. De exemplu, a fost înregistrată o rată foarte înaltă – $95,5\%$, a răspunsurilor corecte la întrebarea privind frecvența completării gravidogramei, însă doar $84,1\%$ medici de familie conștientizează importanța acestui document în evaluarea dezvoltării intrauterine a fătului. Un număr impunător de medici nu cunosc valoarea diagnostică a USG fetale, evaluării adaosului ponderal și a bătăilor cordului fetale. Acest fapt ne vorbește că, posibil, are loc completarea mecanică a gravidogramei și uneori lipsește evaluarea adecvată a semnelor înregistrate.

Medicii nu au o viziune integrală asupra criteriilor de diagnostic al hipertensiunii gestaționale și diagnosticul diferențial al acestei patologii cu preeclampsia.

Totodată, 61,4% medici de familie au definit corect criteriile diagnostice ale hipertensiunii în sarcină, și 63,6% cunosc importanța diagnostică a proteinuriei pentru tratamentul adecvat și precoce în preeclampsie. Este îmbucurătoare selectarea corectă a tratamentului de urgență în eclampsie, rata răspunsurilor corecte fiind foarte înaltă – 94,3%. Totuși, 15,9% respondenți au selectat așa un remediu medicamentos ca Furosemid, tratamentul cu diuretice fiind unul nerecomandat în acest caz.

Medicii de familie au însușit foarte bine că alimentația sugarului exclusiv la sân înseamnă că acestuia nu i se dă nici un alt aliment în afară de lapte matern (93,2%). În același timp, numai 58,0% conștientizează necesitatea aplicării sugarului la sân la cerere, și doar 17,0% au menționat excluderea biberonului.

Necesită instruire continuă semnele de pericol pentru copii mici și criteriile de spitalizare a copiilor cu pneumonie. Un număr mai mare de instruiți în “Îngrijiri antenatale” și experiența mai mare a medicilor de familie în îngrijirea adulților au contribuit la o cunoaștere mai bună a acestui compartiment în comparație cu îngrijirea copilului de vârstă fragedă.

Așadar, studiul a permis identificarea lacunelor cunoașterii de către MF a conduitei sarcinii fiziologice și complicate, și evaluarea cunoașterii unor principiile de bază ale conduitei copilului de vârstă fragedă de către medicii de familie din sectorul Botanica, municipiul Chișinău.

Concluzii

Cursurile de instruire în domeniul sănătății mamei și copilului de care au beneficiat medicii de familie au un aport considerabil în ceea ce privește fortificarea acestor cunoștințe.

Evaluarea cunoștințelor medicilor de familie este un instrument accesibil pentru identificarea nevoilor de educație medicală continuă și, totodată, oferă medicilor posibilitatea de autoevaluare.

În funcție de rezultatele evaluării realizate sistematic de Consiliul Calității, se recomandă planificarea activităților de instruire medicală pentru asigurarea unui nivel de cunoștințe adecvate al medicilor de familie în domeniul sănătății mamei și copilului.

Bibliografie

1. Bivol Grigore, Ghid practice al medicului de familie, Chișinău, Cartier, 2003, p. 269.
2. Îngrijirea antenatală. Alimentația sugarului. Curs de instruire. Chișinău, 2003, 96 p.
3. Cernetchii O., Spinei L., Ștemberg M., Cojuhari A., Aspecte actuale ale pregătirii medicului de familie în domeniul sănătății reproducerii feminine. Buletin de Perinatologie, 2002, nr.4, p.33-35.
4. Supliment la Ghidul C Național de Perinatologie (vol 2) “Protocoloale de îngrijire și tratament în obstetrică și neonatologie” (destinat medicilor obstetricieni, neonatologi și medicilor de familie), Chisinau, 2005, 206 p.
5. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов. Руководство для акушеров и врачей. ВОЗ, 2000, В 39.



Adela Stamati

CARDIOMIOPATIA DILATATIVĂ PRIMARĂ LA COPII. PREZENTARE DE CAZ CLINIC*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie**(director – dr.hab. medicină, prof.univ. Ninel Revenco)**IMSP ICȘDOSMșiC (director științific – dr. hab. medicină, prof. univ. P. Stratulat)***SUMMARY****PRIMARY DILATED CARDIOMYOPATHY IN CHILDREN. CLINICAL CASE REPORT****Keywords:** *dilated cardiomyopathy, carvedilol, ventricular assist device, myocarditis, heart failure*

Dilated cardiomyopathy (DCM) is the most common primary cardiomyopathy seen in adults, and children. According to epidemiological studies in two different geographical regions, the incidence of CMD in children is contained within the 1.13 to 1.24 / 100,000 children. The etiology of DCM in children involves a heterogeneous variety of factors-genetic and non-genetic. In 20-40% cases DCM in children is a consequence of late acute viral myocarditis. The article presents a clinical case of a teenager, 16 years old, where the DCM etiology was postmyocarditis and the patient presented severe heart failure. Taking into account the serious condition and the rapidly progressive cardiac decompensation, palliative intervention was performed to implant a ventricular assist device. Patient's condition greatly improved with the mechanical implant, but this method is one of the interventional steps used to perform further surgical steps such as heart transplant (first pediatric case reported in Republic of Moldova).

РЕЗЮМЕ**ПЕРВИЧНАЯ ДИЛАТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У ДЕТЕЙ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

Ключевые слова: *дилатационная кардиомиопатия, карведилол, миокардит, механическое желудочковое устройство, сердечная недостаточность*

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) является наиболее распространенной среди первичных кардиомиопатий наблюдаемых у взрослых и детей. По данным эпидемиологических исследований в двух разных географических регионах, ДКМП встречается с частотой от 1,13 до 1,24 / 100000 детей. Этиология ДКМП у детей включает в себя различные гетерогенные факторы, как генетические, так и не генетические. В 20-40% случаев ДКМП у детей является следствием острого вирусного миокардита. В статье представлен клинический случай 16-летнего подростка, у которого была диагностирована ДКМП после перенесенного острого вирусного миокардита, с тяжелой застойной сердечной недостаточностью. Учитывая тяжелое состояние ребенка и быстро прогрессирующую сердечную недостаточность, было проведено паллиативное вмешательство с имплантированием механического желудочкового устройства. Механический имплантат значительно улучшил состояние больного, но этот метод является одним из промежуточных этапов планового хирургического вмешательства по трансплантации сердца (первый описываемый случай у детей в Молдове).

Actualitatea problemei. Cardiomiopatia dilatativă (CMD) este o afecțiune cronică a mușchiului cardiac, caracterizată prin dilatarea ventriculului stâng și afectarea funcției sistolice. Clasificările actuale definesc această formă de cardiomiopatie în categoria cardiomiopatiilor primare. Această definiție include o gamă largă de factori incriminați în apariția bolii: genetici, dobândiți (postmiocardită), sau de proveniență mixtă [5]. Constatările a 2 studii epidemiologice de cohorta efectuate la populația pediatrii

că confirmă că incidența CMD este cea mai înaltă la copiii sub 1 an de viață (8,34 cazuri/100 000 populație pediatrică). Concomitent, s-a stabilit o incidență importantă a CMD la vârsta de adolescență, la care boala a evoluat insidios, cu manifestări de insuficiență cardiacă cronică (ICC) progresivă. Vârsta de sugar și adolescența sunt perioadele cele mai vulnerabile în evoluția CMD, având risc înalt de complicații majore [1,9]. Studiile multicentrice randomizate au estimat că, în 20-35% din cazuri, CMD prezintă o

patologie familială. Diagnosticul clinic se efectuează în trepte, metoda de referință fiind considerată ecocardiografia (EcoCG). Publicațiile unor autori au încercat să estimeze valoarea predictivă a mai multor parametri EcoCG, dar fără elaborarea criteriilor certe de evaluare. Impactul socio-economic major al acestei nosologii grave este strâns corelat cu invalidizarea precoce, tratament medicamentos complex, adesea puțin eficient, care necesită inevitabil efectuarea unui transplant cardiac [4,8,11]. Prognosticul copiilor pre- și posttransplant cardiac rămâne rezervat, unul dintre motive fiind lipsa unui algoritm de supraveghere unificat, care ar include particularitățile pediatrice ale acestei boli heterogene.

Material și metodă. Evaluarea clinico-paraclinică a unui caz de cardiomiopatie dilatativă la un adolescent în funcție de tratamentul aplicat.

Rezultate. Pacientul D., sex masculin, 16 ani, diagnosticat cu cardiomegalie și sindrom de insuficiență cardiacă avansată, declanșată subit după o infecție respiratorie acută (*flu-like*), suportată recent (2 săptămâni), pentru care a urmat tratament simptomatic la spitalul clinic raional timp de 2 zile. Agravarea progresivă a stării generale în pofida tratamentului aplicat a fost motivul transferului pacientului în Departamentul de terapie intensivă a ICȘDOSMșiC. La internare: pacient normoponderal (m=50 kg, T=157 cm), starea generală gravă, conștient, apatic; acuze la disconfort precordial, dispnee și tuse nocturnă, inapetență, disconfort abdominal. *Examenul obiectiv* a determinat semne de ICC (dispnee de repaus, intoleranță la efort obișnuit, fatigabilitate, sindrom edematos), raluri pulmonare bilaterale, dispnee de repaus (FR 28-32/min); jugulare turgescențe, zgomote asurzite, prezența zgomotului 3 cu ritm de galop, tahicardie cu FCC 94 bpm, suflu sistolic la aria mitrală, TA 90/60 mmHg, edeme ale membrelor inferioare și la nivelul peretelui anterior abdominal, hepatomegalie. Anamnestical eredo-colateral a depistat moartea de cauză cardiacă la vârstă tânără (39 ani) a tatălui copilului.

Examen paraclinic. Efectuarea electrocardiografei de suprafață (ECG) a decelat o tulburare de ritm de tip tahicardie sinusală, cu frecvență ventriculară până la 90-100 bpm, semne de hipertrofie a ventriculului stâng (VS), suprasolicitare a atriului drept (AD) și atriului stâng (AS), AE-orizontală, dereglări pronunțate de repolarizare (T negativ în derivațiile I,II, V₁-V₆, aVL, aVF). Imaginea radiografică a cutiei toracice este prezentată în figura 1.

Examenul EcoCG a apreciat dilatarea considerabilă a VS, dilatare moderată a AS, valori de limită ale cavităților drepte ale cordului, contractilitate globală redusă a VS (FE 27,69%, FS 13,24%), hipokinezia septului interventricular și peretelui posterior al VS, disfuncție marcantă a VS (indice Tei 1,13), insuficiență mitrală de gradul II, hipertensiune pulmonară ușoară (PSVD 35 mmHg) (figura 2).

Examenul ultrasonografic al organelor interne: hepatomegalie moderată (lobul drept – 120 mm, lobul stâng – 46 mm), vena porta - 7 mm, cu ecogenitate medie omogenă. Rinichii cu contur clar, formă obișnuită, dimensiuni normale. Lichid în cavitatea abdominală inferioară.

Investigațiile de laborator au fost mai puțin specifice, cu excepția: valorilor mărite ale creatinfosfokinazei totale (322 U/l), peptidelor natriuretice (BNP 2096 pg/ml), proteinei C reactive (PCR 5,92 mg/l) și troponinei cardiace (TcI pozitivă). A fost apreciată o ușoară hiperglicemie (6,2 mmol/l) inițial, care a avut un caracter tranzitor, confirmat prin profil glicemic normal efectuat în dinamică.

Pentru elucidarea etiologiei au fost efectuate o serie de teste imunologice (clasele T și B limfocite, CD₄, CD₈, CIC, clasele de Ig A, M, G, anticorpii ADN (LES), care nu au confirmat ipoteza etiologică autoimună. Au fost colectate mostre biologice (ser, urină, frotiu rinofaringian) pentru aprecierea prezenței virusurilor cardiotoxice (grupurile de entero- și adenovirusuri, virusurile gripale și al paragripei), în care nu au fost izolate tulpini virale. Teste serologice de apreciere a titrului de anticorpi la grupele de virusuri suspectate au confirmat implicarea virusului gripei endemice care a circulat în țară în această perioadă de timp (majorarea titrului până la 1:128 în seruri-pereche la interval de 21 zile). Concomitent, luând în considerare hiperglicemia inițială și anamnestical eredo-colateral, au fost colectate probele de ser și urină pentru analiza spectrală a aminoacizilor, valorile cărora nu au deviat semnificativ pentru a confirma o CMD dismetabolică. Testele genetice de aprecierea mutațiilor genelor comune în CMD familială nu s-au efectuat.

Ținând cont de acuze, anamnestical bolii, anamnestical eredo-colateral și rezultatele investigațiilor, a fost stabilit următorul diagnostic clinic: *Cardiomiopatie dilatativă, de etiologie postmiocarditică. Insu-*



Figura 1. Radiografia toracelui pacientului D, se vizualizează cardiomegalia marcată cu indicele cardiotoracic 0,67, semne de pericardită.

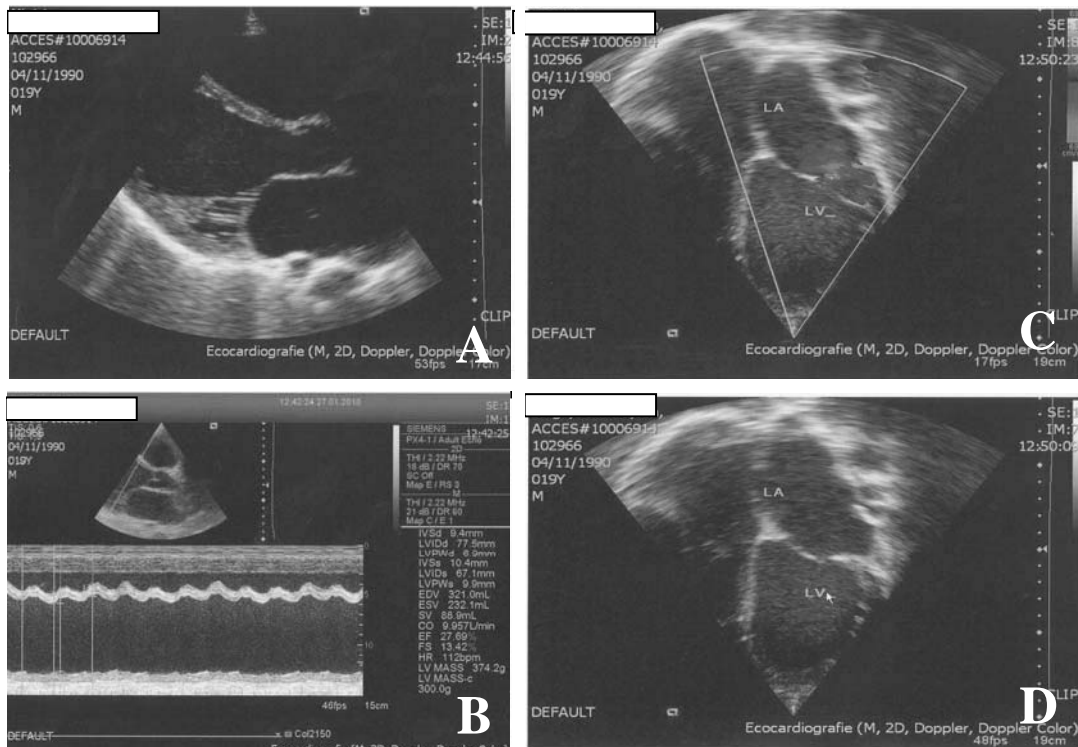


Figura 2. Ecocardiografia pacientului D., metode de măsurare a dimensiunilor VS. În secțiunile parasternal ax lung: A- ecografia 2D; B- modul M, ghidat 2D; în secțiunea apicală 4 camere: C și D –măsurarea dimensiunilor VS cu evidențierea regurgitației valvulare mitrale și lichid în cavitatea pericardului.

ficiența valvei mitrale de gradul II. Pericardită acută. Hipertensiune pulmonară ușoară. IC III (CF NYHA).

Măsurile terapeutice au inclus regim la pat, terapie cu oxigen, diuretice combinate (furosemid și spironolactonă) inhibitori ai enzimei de conversie (captopril 1mg/kg/zi), digoxină per os (doza de menținere), antiagregante (aspirina-cardio 75 mg/zi). Concomitent s-a inițiat tratament cu betaadrenoblocantul carvedilol (testarea toleranței a permis creșterea dozei până la 0,8 mg/kg/zi sub monitorizarea frecvenței cardiace, tensiunii arteriale și ECG) (figura 3).

Ameliorarea clinico-paraclinică s-a observat după 6 luni de tratament complex (inhibitor al enzimei de conversie, diuretice, carvedilol, antiagregant). La

evaluarea după 1 an: s-a micșorat gradul de ICC, s-a ameliorat funcția de pompă a VS (FE 48%, FS 18%, indicele Tei 0,44). Totodată evaluarea indicilor hemodinamici, conform datelor ECG în dinamică, a confirmat revenirea la valori inițiale ale bolii după un puseu epidemic de oreon. Încercările de revenire la tratament combinat nu s-au sondat cu succes, boala având tendința de înrăutățire progresivă, exacerbările necesitând spitalizări repetate în secția de cardiologie a ICȘDOSM și C, iar după împlinirea vârstei de 18 ani, în incinta IMSP Institutul de Cardiologie. Examinările repetate în instituțiile de profil din țară și de peste hotare (Institutul de boli cardiovasculare “Prof. dr. C.C.Iliescu”, București, România, Clinica medi-

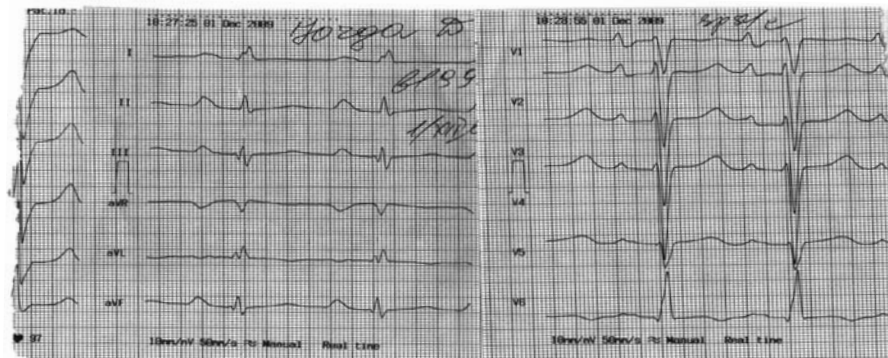


Figura 3 ECG în 12 derivații a pacientului D. pe fundalul monitorizării tratamentului cu betaadrenoblocantul carvedilol (după 10 zile). Se observă efectul bradicardizant ușor (fcc 65 bpm) și ameliorarea proceselor de repolarizare ventriculară.

cală din Hannover, Germania) au permis confirmarea diagnosticului stabilit inițial, inclusiv forma acută (postmiocardică) a CMD la acest pacient, dar fără depistarea fragmentelor virale în miocard (test *PCR negativ*). În mai 2011 având în vedere starea gravă și evoluția progresivă cu decompensare rapidă a funcției cardiace, în clinica germană a fost efectuată o intervenție paliativă de implantare a unui dispozitiv ventricular (*Ventricular Assist Device*). În prezent pacientul este evaluat o dată la 3 luni în vederea funcționării adecvate a dispozitivului și evoluției clinico-paraclinice. Concomitent pacientul se află pe tratament medicamentos complex, care include antiagregante, anticoagulante, diuretice, digoxină, betablocante și este în așteptarea transplantului de cord.

Concluzii și discuții. Cardiomiopatiile primare sunt afecțiuni rar întâlnite la copii. Dintre toate cardiomiopatiile primare cunoscute, CMD este forma cea mai frecvent întâlnită atât la adulți, cât și la copii. Conform datelor studiilor epidemiologice efectuate în 2 regiuni geografice diferite, incidența CMD la copii este cuprinsă în limitele de 1,13-1,24/100.000 copii [10]. Impactul socio-medical al CMD la copii este necesitatea transplantului de cord ca ultimă opțiune de tratament. Astfel, datele studiilor mari arată că CMD este prima cauză de necesitate de transplant în circa 75% dintre cazuri [1]. Etiologia CMD la copii implică o varietate heterogenă de factori - genetici și nongenetici. În majoritatea cazurilor CMD la copii este o consecință tardivă a miocarditei acute virale (20-40%), mediată, probabil, printr-un mecanism imun/autoimun [6,9]. În ultimii ani mai multe publicații pledează în favoarea diversității mari heterogene a factorilor genetici pentru grupul pediatric de pacienți cu CMD. Heterogenitatea genică și fenotipică a maladiei impune efectuarea testelor de diagnostic pe trepte (*step by step*), unde căutarea factorului etiologic este partea cea mai complicată și costisitoare [10]. Pacientul prezentat a beneficiat de efectuarea testelor diagnostice complexe (de laborator și imagistice), a căror rezultate au permis confirmarea atât a diagnosticului de bază, cât și a complicațiilor apărute pe parcursul evoluției maladiei. Mai mult decât atât, în confirmarea diagnosticului au fost utilizate metode moderne de investigații: aprecierea valorilor serice ale troponinei cardiace, peptidelor natriuretice, creatinfosfokinazei totale și fracției MB, testele virusologice, imunologice, ale metabolismului aminoacizilor, cuantificarea criteriilor ecocardiografice cu evaluarea dimensiunilor cordului și gradului de disfuncție miocardică. Rezultatele obținute au confirmat etiologia postmiocardică, prezența procesului inflamator în miocard și disfuncției miocardice considerabile - criterii suficiente pentru un diagnostic inițial cert de CMD. Evaluarea pacienților cu CMD este strâns corelată cu aprecierea disfuncției ventriculare. EcoCG este considerată metoda de referință în diagnosticarea CMD. Au fost trasate crite-

riile OMS și Societății Internaționale de Cardiologie pentru definirea CMD la adulți. Date similare pentru aplicare în practica pediatrică actualmente nu sunt, dar ne-am condus după recomandările studiilor tematice la copii, studii finalizate și în desfășurare [7,8]. În conformitate cu aceste criterii am determinat în cazul nostru dilatarea considerabilă a cavității VS și AS, valori maximal normale ale cavităților drepte, regurgitația valvulară mitrală secundară, scăderea funcției de contracție a VS și disfuncția miocardică pronunțată. Aceste criterii EcoCG ne-au permis evaluarea clinico-paraclinică a pacientului pe fundalul tratamentului, iar exacerbarile ulterioare au confirmat progresarea disfuncției miocardice prin măsurările EcoCG.

Indiferent de cauză, CMD evoluează cu un sindrom de ICC progresivă. De regulă, semnele de ICC sunt cauza de adresabilitate al pacienților, manifestările fiind dependente de vârstă [3]. Programul de tratament al pacienților cu CMD prevede administrarea medicamentelor convenționale în funcție de gradul de IC și disfuncție ventriculară. Tratamentul medicamentos aplicat la pacientul nostru a inclus formule farmacologice combinate în conformitate cu recomandările ghidurilor europene: captopril, diuretice combinate (furosemid și spironolactonă), digoxina, betaadrenoblocantul carvedilol, antiagregante. Acest program s-a dovedit a fi eficace, confirmat prin evaluarea pacientului la 1 an de la stabilirea diagnosticului. În același timp, cu regret, starea pacientului s-a înrăutățit după suportarea unei infecții contagioase (oreon), iar încercările terapeutice repetate nu s-au încununat de succes. Datele științifice confirmă că în majoritatea cazurilor CMD progresează în pofida tratamentului administrat, pacienții având nevoie, în final, de tratament chirurgical. Tehnicile actuale de ajutorare în managementul CMD sunt implantarea de dispozitive mecanice ventriculare în așteptarea unui transplant de cord. Pacientul nostru actualmente beneficiază de un asemenea dispozitiv, care necesită atât evaluare frecventă în clinica de referință (o dată la 3 luni), cât și de suport medicamentos cronic în tratamentul ICC. Implantul mecanic a ameliorat simțitor starea pacientului, dar această metodă intervențională este una dintre etape spre efectuarea intervenției chirurgicale programate – transplantul de inimă (primul caz raportat și mediatizat în Republica Moldova).

Limitările în confirmarea diagnosticului primar în acest caz au fost motivate de lipsa tuturor testelor efectuate în instituției de referință și necesitatea efectuării investigațiilor de performanță în alte instituții medicale (Centrul de Diagnostic German, Laboratorul de cromatografie lichidiană al Institutului de Fiziologie și Sancronologie al AȘM, laboratorul clinic al IMSP SCM „Sfânta Treime”, etc.). Experiența obținută și particularitatea cazului ne permit a concluziona despre necesitatea dotării secției specializate cu utilaje și tehnici moderne performante, care ar accelera și

simplifica etapa de diagnostic primar și ar permite o evaluare competentă a copiilor cu CMD, ameliorând durata și calitatea vieții pacienților.

Bibliografie selectivă

1. Alvarez JA, Wilkinson JD, et al. Outcome predictors for pediatric dilated cardiomyopathy: a systematic review. *Progress Pediatr Cardiol*, 2007; 23: 25-32.

2. Azavedo VM, Albenesi FM, et al. How can the echocardiogram be useful for predicting death in children with idiopathic dilated cardiomyopathy? *Arq Bras Cardiol*, 2004; 82:505-514.

3. Chatuverdi V., Saxena A. Heart failure in children: Clinical aspects and management. *J Pediatr*, 2009; 76 (2):195-205.

4. Cui W., Roberson D. Left ventricular Tei index in children: comparison of tissue doppler imaging, pulsed wave doppler, and M-mode echocardiography normal values. *J Am Soc Echocardiogr*, 2006; 19:1438-1445.

5. Elliot P., Andersson B, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on

myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J*, 2008; 29:270-276.

6. Lipshultz SE, Sleeper LA, et al. The incidence of pediatric cardiomyopathy in two regions of United States. *N Engl J Med*, 2003; 348 (17):1647-55.

7. Kampmann C, Wiethoff CM, et al. Normal values of M mode echocardiographic measurements of more than 2000 healthy infants and children in central Europe. *Heart*, 2000; 83:667-672.

8. McMahon CJ, Naguch SF, et al. Echocardiographic predictors of adverse clinical events in children with dilated cardiomyopathy: a prospective clinical study. *Heart*, 2004; 90:908-915.

9. Nugent AW, Daubeney PE, et al. The epidemiology of childhood cardiomyopathy in Australia. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1639-1646.

10. Towbin JA, Lowe AM, et al. Incidence, causes and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA*, 2006; 296: 1867-1876.

11. Wood MJ, Picard MH. Utility of echocardiography in the evaluation of individual with cardiomyopathy. *Heart*, 2004; 90: 707-712.

© Liliana Fuior-Bulhac, V. Petrovici, Iu. Demeniuc, Ecaterina Nedbailo

¹Liliana Fuior-Bulhac, ¹V. Petrovici, ²Iu. Demeniuc, ¹Ecaterina Nedbailo
**HEMANGIOMUL HEPATIC ÎN DIAGNOSTICUL PRENATAL:
PARTICULARITĂȚI ULTRASONOGRAFICE ȘI MORFOPATOLOGICE**

Secția de Ultrasonografie în Obstetrică și Perinatologie; Secția Anatomie Patologică de profil

¹IMSP ICȘDOSMșiC, (director științific – dr.hab în medicină, profesor universitar P Stratulat)

² Centrului de Asistență Policlinico-Ambulatorie or.Bender (medic-șef– M. Vatamanița.)

SUMMARY

HEPATIC HEMANGIOMA IN PRENATAL DIAGNOSIS: ULTRASOUND AND MORPHOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS

Key words: fetal hepatic hemangioma, prenatal ultrasound diagnosis, morphopathological features

Background. Hepatic hemangioma is a benign vascular neoplasm, reported in 2-4% [5] of adult population with a frequency range from necropsies within 1 to 7% cases [8, 11]. It is diagnosed incidentally in most pediatric cases. This fact served as an argument to publish this case report of primary diagnosis in prenatal period.

Material and methods. In this article we present a pregnant 34 years woman with preterm delivery at 36 weeks of gestation. The ultrasound investigation was performed at 34-35 weeks of gestation and was found the presence of massive hepatic hemangioma in right lobe. The newborn died in the first 5 hours of life. The postmortem morphopathological examine elucidated macro - and microscopic features of the tumor.

Case report. The peculiarity of this case is the early diagnosis of intrauterine fetal hepatic cavernous hemangioma within 34-35 weeks of gestation. We present the ultrasonographic aspects of hemangioma in the perinatal period. Are very interesting the correlation data of ultrasound and histological features of hemangioma localized in the right hepatic lobe, emphasizing structural aspects and differentiation of tumors, vascular systems and of umbilical vein vessels in the fetus and new-born.

Macroscopic and microscopic features are reflected in giant hepatic hemangioma that occupies 95% of the right hepatic lobe. The peculiarities of placental circulation and the principles of diagnosis are elucidated. We give principles of evolution and treatment and some advises in case of congenital infections associations in patients with this pathology. The international studies results in diagnosis and treatment of patients with hepatic hemangioma are described in this work.

Conclusion. *Giant liver hemangioma in the fetus and neonate is a malformative benign vascular-tumor with intrauterine evolution of cardiovascular failure of diverse degree. The association of intrauterine or postnatal infection can lead to intratumoral hemodynamic, relatively frequent thrombosis, calcinosis or diverse bleeding that will worsen the postnatal newborn condition, with a possible death.*

РЕЗЮМЕ

ГЕМАНГИОМА ПЕЧЕНИ В ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ: ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Ключевые слова. *Гемангиома печени у плода, эхографическая пренатальная диагностика, морфопатологические особенности.*

Актуальность. *Гемангиома печени это доброкачественная сосудистая неоплазия встречающиеся у 2-4% взрослого населения [5], частота по данным аутопсии составляет до 1% - 7% случаев [8, 11]. У детей чаще всего диагностируются случайно, а пренатальная диагностика еще реже, насчитывая единичные опубликованные случаи, что явилось объективным аргументом публикации данного случая с первичной диагностикой в пренатальном периоде.*

Материалы и методы. *Материалом послужила медицинская документация случая с прижизненной пренатальной диагностикой у беременной женщины в возрасте 34 лет при сроке гестации 34-35 недель гигантской гемангиомы печени у плода родившегося в 36 недель и умершего в течении первых 5 часов после рождения и результаты морфопатологического проведенного исследования*

Клинический случай. *Особенностью данного случая состоит в первичной диагностике гемангиомы печени внутриутробно у плода при беременности 34-35 недель. В статье приведены эхографические характеристики гемангиомы печени у плода. Приведены данные эхографического и патоморфологического сопоставления, акцентируя внимание на структурные особенности строения, дифференциальной диагностики, состояние сердечно-сосудистой системы и сосудов пупочной вены у плода и новорожденного. Приведены патоморфологические макроскопические и микроскопические особенности гигантской гемангиомы печени с локализации в правой доли печени, занимающая 95% соответствующей доли. Освещены морфологические особенности плацентарного кровообращения и основные вопросы диагностики, течения, тактики ведения и лечения пациентов с данной патологией. Приведены литературные данные освещающие результаты диагностики и лечения гемангиомы печени.*

Заключение. *Гигантская кавернозная гемангиома печени у плодов и новорожденных является врожденной доброкачественной опухолевидной сосудистой аномалией развития, протекавшая в утробе с различной степенью нарушения сердечно-сосудистого кровообращения. При сочетании с инфекционной внутриутробной агрессией возможны гемодинамические нарушения в тканях самой опухоли, чаще всего с тромбоз аномальных сосудов, кальцинозом и кровоизлияниями различной степени осложняющие постнатальное состояние новорожденного и способствующие к летальному исходу.*

Actualitate. Hemangiomul hepatic (HH) este un neoplasm benign vascular care, conform surselor bibliografice, este cea mai frecventă formațiune tumorală benignă hepatică și nu evoluează spre malignizare [6]. Se mai întâlnește în literatură sub denumirea de malformație arterio-venoasă hepatică sau hemangio-endoteliom [1, 17, 18]. Conform datelor Blachar A. și colab. (2002) [5], hemangiomul hepatic este observat la 2-4% din populația matură. În același context, conform datelor de autopsie Craig J.R. și colab (1988), Fleury P. și colab (1987) [8, 11], frecvența maladiei în cauză oscilează între 1%-7% cazuri. O revizuire a literaturii de specialitate denotă că frecvența hemangiomului hepatic congenital la făt și nou-născut nu este constată până în prezent, actualmente fiind diagnosti-

cat în 90% cazuri doar în perioada postnatală. La copii de cele mai multe ori este diagnosticată întâmplător, de regula atunci când se efectuează o diagnosticare imagistica a regiunii abdominale, ceea ce a justificat actuala publicație.

Scopul lucrării constă în elucidarea particularităților ecografice intrauterine ale hemangiomului hepatic congenital gigantic la făt diagnosticat la 34-35 săptămâni de gestație și a particularităților morfopatologice macro-microscopice în diagnosticul post-mortem.

Materialul și metodologia cercetării. Drept material de investigație a servit documentația medicală (fișa medicală nr. 772/130) și a cazului de deces perinatal (fișa anatomopatologică nr 16 din 2011) a nou-născutului E, vârsta 5 ore, născut la 36 săptămâni

gestație, de la II sarcină, I naștere cu următoarele date antropometrie: greutatea corporală – 3310,0gr, talie – 49cm circumferința craniană – 34,0cm, perimetrul toracic – 32,0cm, perimetrul abdominal – 33,0cm, apreciat după Apgar cu 1/3 puncte. *Explorările ultrasonografice* s-au efectuat în sarcină la 34-35 săptămâni gestație după amenoree cu utilizarea aparatului ultrasonografic Esaote My Lab 40 și DC 6 Mindrai.

Explorările morfopatologice s-au bazat pe datele necropsiei și studii histologice pe probe tisulare (1,0×1,0×0,5cm) ale materialului necropsic și complexului placentar, preventiv fixate în sol. Formol 10%, fiind tratate în consecutivitate conform protocolului standard pentru investigațiile histopatologice: dehidratare/degresare, includerea în parafină, secționarea serială a testelor la microtom, deparafinarea secțiunilor, colorare. La etapa de colorație au fost utilizate metodele de colorație: *hematoxină-eozină* (H-E) și *Van Gieson* (VG) în 100%.

Prezentarea cazului. În cadrul investigației primare a pacientei/gravidei E, vîrsta 34 ani, în Centrul Perinologic din or. Bender, s-a atestat la făt un proces patologic voluminos în regiunea ficatului cu ecogenitate variabilă, fiind suspectată prezența unei formațiuni tumorale. Acest fapt a sugerat necesitatea efectuării diagnosticului diferențial între hamartom, choriocarcinom, hiperplazia

focala nodulara, hemangiom, hepatoblastom, teratom, lucru ce nu este întotdeauna posibil ecografic din cauza puținelor cazuri raportate și lipsa criteriilor bine stabilite pentru fiecare denumire nozologică în parte, fapt ce a determinat spitalizarea și investigarea repetată a gravidei în IMSP ICȘDOSMșiC. Rezultatele explorărilor ecografice cu dopplerografie a gravidei E, efectuate la termenul de gestație 34-35 săptămâni de sarcină au constatat următoarele: biometria fetală corespundea termenului de gestație, indicele amniotic sporit (120mm), placenta fără particularitate patologică. În proiecția ficatului fetal cu predilecție în lobulii hepatici s-a depistat o formațiune masivă, cu conturi neregulate și aspect ecografic chistic a structurii interne (fig. 1) cu o vascularizație intensă periferică mixtă de tip arterial și venos cu deplasarea venei ombilicale și celei hepatice (fig.2).

De asemenea ținem să menționăm că la nivelul cordului s-a observat o cardiomegalie pronunțată caracterizată prin dilatarea ventriculului drept a cordului cu o regurgitație severă la nivelul valvei tricuspide (fig.3). Ariile pulmonare erau foarte mici, ca rezultat a compresiei din partea cordului dilatat, sugerind date pentru hipoplazie pulmonară secundară. Dopplerografia arterei ombilicale la momentul examenului prezenta fluxul patologic cu IR sporit, iar la examenul ulterior a fost depistat flux diastolic nul (fig.4).



Fig.1. Pacientul E. Aspect ecografic a hemangiomului hepatic. Ecografie intrauterină.



Fig.2. Dopler color. Aspectul ecografic a componentului vascular arterio venos în hemangiomul hepatic

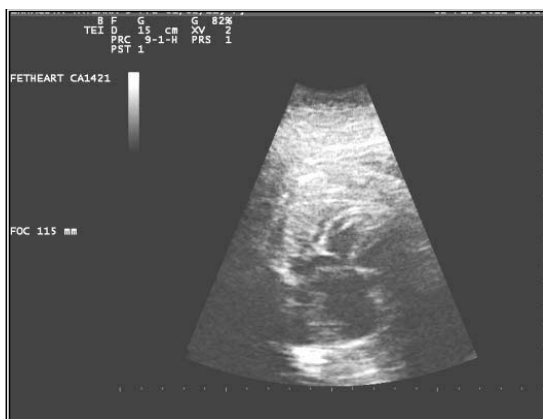


Fig.3. Aspect ecografic de cardiomegalie

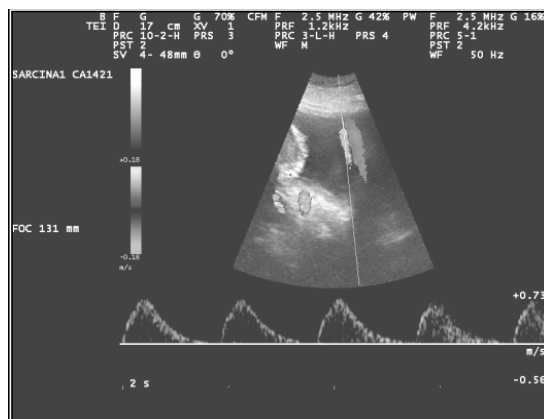


Fig 4 Dopler color. Flux diastolic nul în artera ombilicala

În comparație cu parenchimul la distanță inclusiv lobului stâng hemangioma hepatic s-a caracterizat ecografic printr-o ecogenitate heterogenă, ușor diminuată în divers raport comparativ cu țesuturile hepatice normale.

O particularitate constatată ecografic în hemangiomul gigantic o constituie evidențierea preponderentă a conturilor clare. Luând în cont prezența cardiomegaliei ce sugerează instalarea insuficienței cardiace, la momentul examinării, date ecografice pentru hidropsul fetal nu sa-u constatat., ceea ce denotă o stare subcompensatorie. Examenle paraclinice de laborator efectuate în primele 5 ore de viață na-u prezentat modificări față de valorile normale.

În cadrul necropsiei defunctului E., s-a constatat o mărire de volum a abdomenului pe contul ficatului mărit, avînd dimensiunile de 14×10×9×5 cm, cu predominarea lobului hepatic drept. La revizie, lobul drept comparativ cu cel stâng apare tumoral deformat bombat cu o rețea vasculară exprimată intra și subcapsulară avînd un aspect color ușor violaceu cu nuanță cafeniu-roșiată și zone albicioase-gălbui de o consistență mult mai dură comparativ cu zonele adiacente ce au semnalat o

consistență elastică sau fluctuabilă a tumorului (fig.5). În secțiune sa determinat o formațiune masivă tumorală cu margini neuniform conturate care ocupa la 95% din parenchimul lobului respectiv, în unele zone cu o implicare focală a lobului hepatic stâng, preponderent parenchimului adiacent ligamentului falciform. Lobul stâng cu o suprafață netedă, în secțiune neuniform congestionat și o rețea vasculară accentuată la nivel de traiecte portale. La secționare în serie formațiune tumorală manifestă o structură vasculară cu cavități de diverse dimensiuni în medie de 0,7 – 2,3cm în diametru sau structuri de diversă densitate în aspect spongios (fig.6).

Pe unele arii parenchimul tumorii era frecvent bine delimitat de parenchimul hepatic printr-un aspect de capsulă sau de o rețea vasculară dilatată și avea uneori la acest nivel aspectul de plex vascular cu prezența conținutului sanguin fluid. Unele zone fiind mult mai compacte, cu edem și imbibitiție hemoragică sau hemoragii focare (fig.7). La distanță parenchimul hepatic manifesta o structura normală a ficatului, avînd un aspect color pestriț sau culoare cafeniu-verzie omogenă (fig.8a). În aria ligamentului falciform vasele arteriale

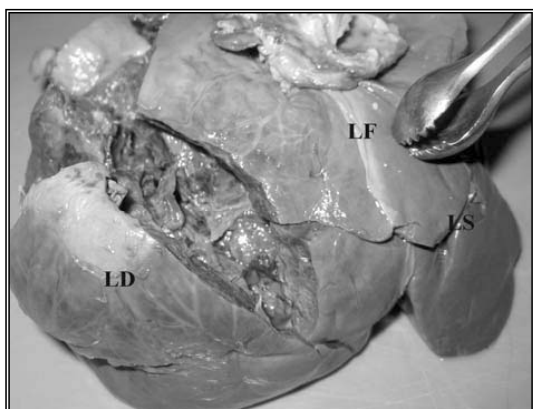


Fig 5 Aspect macroscopic al ficatului în hemangiomul hepatic gigantic. LD - lobul drept; LS - lobul stâng, LF - ligamentul falciform.



Fig 6 Aspect macroscopic al hemangiomului hepatic în secțiune. Structură cavitar-chistică (→). Macropreparat

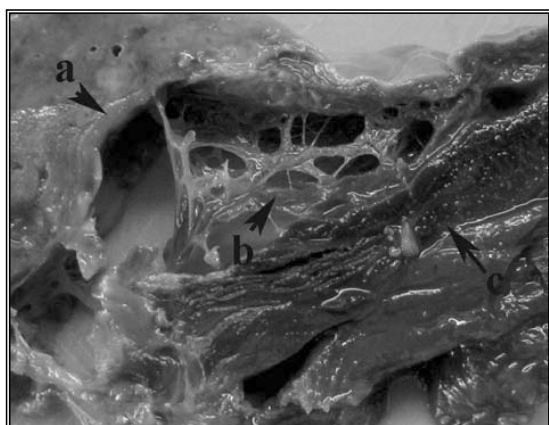


Fig 7. Structura macroscopică a hemangiomului. a) capsula hemangiomului; b) structuri în aspect de plex; c) tromboză și hemoragii în lumenul structurilor hemanhiomatoase. Macropreparat

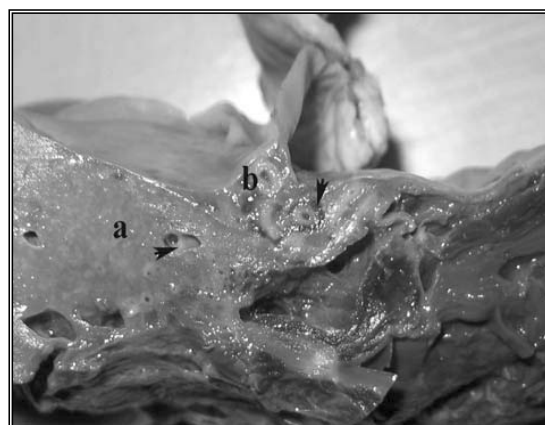


Fig 8. Particularitățile structurale ale parenchimului adiacent hemangiomului: a) parenchimul cu structură la limita norme cu rețea vasculară (→) dilatată; b) Dispozitivul vascular în ligamentul falciform stenozant cu hemoragie în (→) majetă

aveau pereții îngroșați, la revizie cu sonda de 1,5mm în diametru, s-a constatat că unele caverne comunicau cu dispozitivul vascular ligamentar (fig.8,b). Altele denotă o comunicare cu rețeaua vasculară a parenchimului hepatic adiacent. La nivelul vaselor ligamentare în secțiuni transversale s-a depistat și prezența unor hemoragii în manșetă perivasculară. Ducturile extrahepatice la revizie erau diferențiate, permeabile. Vena ombilicală cu diametru de 0,6cm, grosimea peretelui vascular 0,2cm, lumenul permeabil. Cordul, cu dimensiunile 6,0×4,5×3,5 cm, cu o dilatare a ventriculului drept. Grosimea peretelui ventriculului drept 0,4cm (norma 0,2cm), cel stâng 0,6cm (norma 0,4), perimetrul valvei tricuspide 2,3 cm, perimetrul aortei 1,5cm. În regiunea endocardului ventriculului stâng hemoragii peteșiale inclusiv intramurale. Splina cu dimensiunile de 6,0×3,5×2,0cm, în secțiune de culoare roș-violacee fără particularități macroscopice.

Explorările histologice denotă originea vasculară a tumorii preponderent de structură cavernoasă-vicioasă ce caracterizează hemangiomul cavernos cu prezența unor zone de țesut conjunctiv cu modificări mixomatoase. Adiacent formațiunii tumorale vasele arteriale manifestau o hipertrofie stenozantă. De menționat că relativ frecvent pe unele arii, microscopic, lipseau capsulele, aspectele cavernoase treptat diminuau în structuri sinusoidale de diverse dimensiuni, care spre periferie manifestau aspectul histologic normal (fig. 9). Rețeaua ductală, excretorie biliară frecvent era prezentă printre structurile tumorale, uneori fiind nesemnificativ dilatate. La nivelul parenchimului de la distanță de tumoare sa relevat prezența unei hepatite moderate polimorfocelulare. Iar în unele probe din țesuturile hemangiomului sau constatat trombi micști fibrino-eritrocitar parietali cu obliterarea parțială a lumenului sau obliterarea totală, uneori fiind în stadiul de hialinizare sau calcificare (fig.10).

De asemenea este de remarcat că în studiul histologic dat s-a constatat procese inflamatorii și în alte

organe, ceea ce dă dovadă că în actual caz intrauterin fătul a suportat o agresiune infecțioasă. Acest fapt în asocieră cu prezența hepatitei productive, în opinia noastră a putut contribui la forma trombilor în structurile vasculare tumorale fiind confirmat și de prezența particularităților sindromului CID, manifestat prin agregarea eritrocitară, trombi și în altele organe, inclusiv în vasele cordului secundate cu hemoragii.

Explorările morfopatologice efectuate în complexul placentar a relevat prezența unor dilatări anevrismale din partea vaselor corioamniionului placentar și parțial a venei ombilicale. Corionul velar cu pseudoinfarct și calcifieri, tromboemboli unii în stadiul de calcifiere. În paralel sa constatat și prezența deciduitei bazale cu vilezitate de ancoră și parietală infiltrativ-productivă, fapt ce confirmă o agresiune infecțioasă intrauterină de tip hematogen.

Discuții. Rezultatele studiului dat reflectă că hemangiomul gigantic hepatic poate evalua și intrauterin atingând dimensiuni impresionante, inclusiv la 34-35 săptămâni de dezvoltare intrauterină a fătului. În prim plan sunt implicate în structura vicioasă-tumorală vasele de origine arterială și venoase comparativ cu altele elemente structurale ale ficatului. Referindu-ne la cazul descris mai sus, dispozitivul excretor biliar păstra funcționalitatea, inclusiv în aria tumorii, la periferii unele ducte fiind supuse comprimării ca rezultat a structurilor cavernoase, ceea ce probabil a provocat o stază biliară, dar care era compensată, asimptomatică.

Menționăm de asemenea că, comparativ cu particularitățile hemangioamelor gigante diagnosticate în perioada infantilă etc., hemangiom cavernos la făt sau nou-născut ecografic, pe diverse arii, este lipsit de vizualizarea capsulei, fapt ce poate induce unele erori de diagnostică. În plan diferențiat o particularitate o constituie diagnosticul ecografic cu dopplerografie ce poate determina componentul arterio-venos și aspectul pulsativ al tumorii.

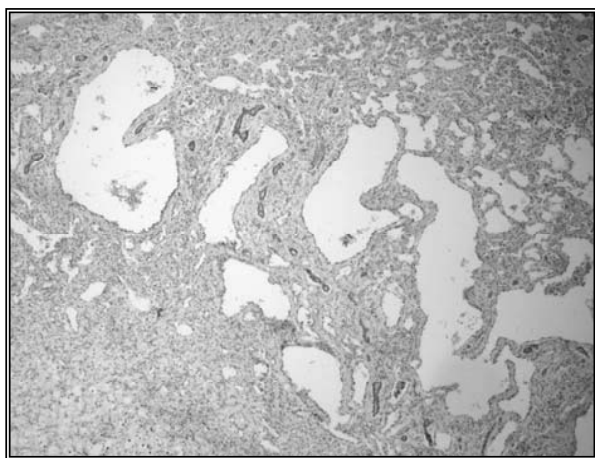


Fig.9. Aspectul microscopic cavernos a hemangiomului hepatic (×35). Colorație Hematoxilină-eozină

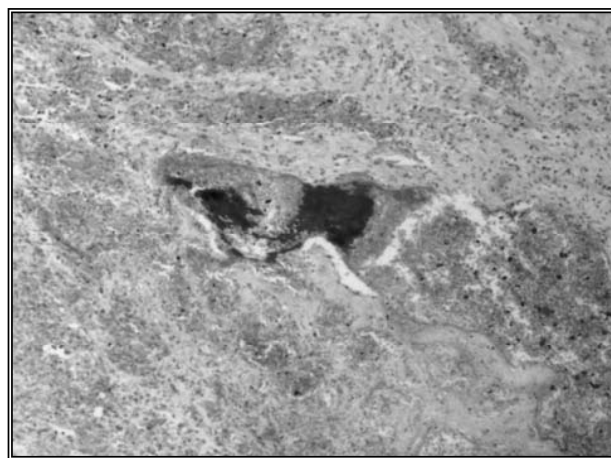


Fig 10 Tromboză a vaselor cavernoase prin trombi micști parțial calcificați cu obliterarea lumenului (×100) Colorație Hematoxilină-eozină

Cazul decriș denotă cã s-a produs o asociere a afecțiunilor infecțioase intrauterine în perioada neonatală precoce, cea ce a indus în mare măsură formarea trombilor, ultimii fiind în divers stadiu de organizare, inclusiv în calcifiere. Acest simptom poate fi un substrat al unui sindrom tromboembolic intrahepatic sau la distanță, poliorganic.

Investigațiile macromicroscopice ale complexului placentar nu au scos în evidență prezența unor particularități morfopatologice specifice ale componentului vascular placentar, care sã indice prezența unei displazii vasculare sau tulburări de vascularizare în sistemul vascular fetoplacentar.

În conformitate cu datele științifice publicate tumorile vasculare și malformațiile arterio-venoase pot avea diversă localizare și anume: hemangiomul hepatic masiv [2, 3, 13, 19, 20], hemangiomul difuz [21], inclusiv cel intracerebral [10]. Acestea, în dependență de tipul lor și gradul de vascularizare pot cauza complicații severe perinatale, în special insuficiența cardiacă congestivă și pot prezenta un risc specific pentru dezvoltarea sindromului Kasabach-Merritt cu apariția trombocitopeniei, coagulopatiei intravasculare diseminate și dezvoltării anemiei hemolitice, fiind asociată cu mortalitate în 30-80% cazuri [18]. Este posibil hidropsul fetal ca rezultat a unei șuntării masive arterio-venoase în interiorul tumorii și dezvoltarea insuficienței cardiace decompensate. Conform unor opinii, ecografic acest lucru se stabilește pe baza depistării cardiomegaliei, regurgitației la nivelul valvelor atrio-ventriculare și dezvoltării edemului generalizat fetal [17], fapt parțial observat și de noi în actualul studiu. Cel mai frecvent aceste schimbări se observă în cazul tumorilor ce au fluxurile velocimetrice Doppler înalte în interiorul tumorii, pe când cazurile cu viteze reduse nu sunt asociate cu apariția insuficienței cardiace [15]. Diferențierea hemangiomului hepatic de alte tumori rare a ficatului este posibilă în regim 2D și Doppler color, fapt demonstrat și în cazul diagnosticat în actualul studiu. Hemangiomul hepatic de cele mai dese ori este solid, omogen sau ușor heterogen, de ecogenitate similară sau ușor diminuată în raport cu țesutul hepatic normal. Dopplerul color demonstrează un aflux de sânge spre artere și o drenare a singelui prin vene cu o viteză sporită, un flux pulsatil sangvin cu valori joase în comparație cu restul vaselor intrahepatice. Însa tabloul ecografic și fluxul Doppler în hemangiom poate varia în dependență de localizare, dimensiuni, diametrul și numărul vaselor, existența șuntării arterio-venoase și gradul de proliferare a endoteliului. Conform unor opinii, este necesară o diferențiere a aceste patologii cu hamartomul mezenhimal care ecografic poate fi solid și omogen, dar mai des multichistic (4) de ecogenitate heterogenă similară cu cea a hepatoblastomei [16]. Metastazele tumorale intrahepatice a neuroblastomei pot fi de ecogenitate diferită [14]. O altă particularitate a hemangiomului hepatic este fap-

tu că acesta se poate prezenta sub formă de o structură mică, de ecogenitate sporită și nu se deosebește de imaginea hemangiomului hepatic observat la copii și adulți [21] și de calcinatele apărute în urma infecțiilor intrauterine. Viteza fluxului sangvin în astfel de hemangioame este foarte joasă, depistată numai la aparate ecografice de nivelul expert, iar prezența acestor mase tumorale mici nu alterează statutul hematologic și parametrii de coagulare. Însă, un examen riguros pre-și postpartum este necesar în fiecare caz pentru a exclude posibilitatea unor hemangioame multiple, inclusiv și în alte organe. Diferențierea acestor forme de hemangiom de calcinat hepatic de altă etiologie așa ca infecție intrauterină, trombi, calcificați sau necroză ca rezultat a accidentului vascular [7] poate fi dificilă, iar uneori chiar imposibilă.

E de remarcat faptul că o regresie a hemangiomului poate fi spontană, cu predilecție în cazurile hemangiomului de dimensiuni mici sau medii, fapt care a fost raportat în observațiile efectuate în perioada postnatală [9, 18], dar este rară în utero [12].

Concluzii.

1. Hemangiomul hepatic gigantic la făt și nou-născut este o dezvoltarea malformativă vascular-tumorală benignă cu o evoluție intrauterină latentă asimptomatică cu instalarea în consecutivitate a insuficienței circulatorii cardio vasculare de divers grad contribuind la declanșarea hipoxiei intrauterine cu periclitarea stării în perioada neonatală precoce a nou-născutului.

2. În caz de asocierea a agresiunilor infecțioase-inflamatorii intrauterine sau postnatale pot avea loc dereglări hemodinamice intratumorale- tromboze, calcinoze sau hemoragiei de diversă formă ce agravează starea postnatală a nou-născutului prin evoluția sindromului CID sau tromboembolic determinând decesul.

3. În ceea ce privește hemangioamele cavernoase de dimensiuni gigantice ținem să menționăm că în cazurile respective, în lipsa unor leziuni inflamatorii de origine infecțioasă, cu o evoluție satisfăcătoare a perioadei postnatale, acestea necesită o investigație prin utilizarea tomografiei computerizate în dinamică și un tratament chirurgical de elecție.

Bibliografie:

1. **Abuhamad A. Z., Lewis D., Inati M. N., Jonson D.R., et al.** The use of color flow Doppler in the diagnosis of fetal hepatic hemangioma. În: J Ultrasound Med. 1993; nr.4: p. 223-6,

2. **Albano G, et al.** Hydrops foetalis caused by hepatic hemangioma. Acta Paediatr 1998; 87:1307-9,

3. **Anai T, Miyakawa I, et al.** Hydrops foetalis caused by fetal Kasabach-Merritt syndrome. În: Acta Paediatr Jpn. 1992; nr. 34:342-7,

4. **Bessho T, et al.** Prenatally detected hepatic hamartoma: another cause of non-immune hydrops. În: Prenat

Diagn 1996, nr 16:337-41,

5. Blachar A., Federle M.P., Ferris J.V. et al. Radiologists' performance in the diagnosis of liver tumors with central scars by using specific CT criteria. *În: Radiology*. 2002. V. 223. P. 532–539,

6. Braşovianu V., Anghel C., Grigorie R. Hemangiomi hepatic voluminos de lob sting. *În: Arta Medica* nr 1(40) 2010, p. 65-67,

7. Bronshtein M, Blazer S. Prenatal diagnosis of liver calcifications. *În: Obstet Gynecol* 1995; 86: 739-43,

8. Craig J.R., Peters R.L., Edmondson H.A. Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts. *În: Atlas of Tumor Pathology*. 2nd Series. Washington: AFIP, 1988. P. 8–62,

9. Dreyfus M, et all. Prenatal diagnosis of hepatic hemangioma. *În: Fetal Diagn Ther* 1996; 11:57-6,

10. Drut R, et all. Nonimmune hydrops fetalis, hydramnios, microcephaly, and intracranial meningeal hemangioepithelioma. *În: Pediatr Pathol* 1993; 13:9-13,

11. Fleury P., Smits N., Van_Baal S. The incidence of hepatic hamartomas in tuberous sclerosis. *In: Evaluation by ultrasonography // ROFO*. 1987. Vol.. 146. P. 694–696,

12. Gembruch U et all. Prenatal diagnosis and management of fetuses with liver hemangiomas. *În: UOG* 2002; 19:454-460,

13. Gonen R, et all. Prenatal sonographic diagnosis of hepatic hemangioendothelioma with secondary nonimmune hydrops fetalis. *În: Obstet Gynecol* 1989; 73:485-7,

14. Jaffa AJ, et all. Prenatal sonographic diagnosis of metastatic neuroblastoma: report of a case and review of the literature. *În: Prenatal Diagn* 1993; 13: 73-7,

15. Kamil D., Geipel A., Heep A., et all Prenatal diagnosis and therapy of upper extremity vascular malformation causing high cardiac output and asabach–Merritt sequence: a report of two cases. *În: Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2006, Vol. 27, Issue 2, pages 217–219,

16. Kazzi NJ, et all. Fetal hepatoblastoma presenting as non-immune hydrops. *În: Am J Perinatol* 1989;6:278-80,

17. Mejides AA, Adra AM, O'Sullivan MJ, et.all. Prenatal diagnosis and therapy for a fetal hepatic vascular malformation. *În: Obstet Gynecol* 1995; 85:850-3,

18. Mueller BU, Mulliken JB. The infant with a vascular tumor. *În: Semin Perinatol* 1999; 23: 332-40,

19. Sharara FI, Houry AN. Prenatal diagnosis of a giant cavernous hemangioma in association with nonimmune hydrops. A case report. *În: J reprod Med* 1994;39:547-9,

20. Skopec LL, Lakatua DJ. Non-immune fetal hydrops with hepatic hemangioendothelioma and Kasabach-Merritt syndrome: a case report. *În: Pediatr Pathol* 1998;9:87-93,

21. Wu TJ, Teng RJ. Diffuse neonatal haemangiomas with intrauterine haemorrhage and hydrops fetalis. A case report. *În: Eur J Pediatr* 1994;153:759-61.



Moșin V. (1), Eșanu A. (2)

ASPECTE ETICE ALE REPRODUCERII UMANE ASISTATE MEDICAL

Centrul național de sănătate a reproducerii și genetică medicală
(Catedra de Filozofie și Bioetică a USMF "N. Testemițanu")

SUMMARY

ETHICAL ASPECTS OF MEDICAL ASSISTED HUMAN REPRODUCTION

Key words: assisted reproduction/legal and ethical aspects

Assisted reproductive technology (ART): are all the treatments or the procedures that include the in vitro processing of human oocytes, sperm or embryos for the purpose of achieving the pregnancy. The implementation of ART methods in all countries of the world have led to appearance of different ethical problems.

The article defines the ethical and the legal aspects of assisted reproductive technologies (ART) that are present in various countries of the world. It is provided a review of international legal practices and the position of various religions in the area of assisted reproduction. The main ethical issues that are discussed in this article: donation of gamete and embryos, freezing of reproductive cells and embryos, surrogacy and preimplantation genetic diagnosis.

In Republic of Moldova, the IVF method it is successfully practiced for the last 15 years. However, underdeveloped legal and regulatory frameworks create the difficultness in the effective use of this method. Considering the positive and negative experiences of the other countries, there is a need to develop and to approve legislatively, the regulations that are governing the activities of the assisted reproduction centers in our country.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: вспомогательная репродукция/юридические и этические аспекты.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ): все методы лечения и процедуры, которые включают в себя обработку in vitro человеческих ооцитов, спермы или эмбрионов, для того чтобы наступила беременность. Внедрение методов ВРТ во всех странах мира, привело к возникновению различных этических проблем.

В статье представлены этические и юридические аспекты вспомогательных репродуктивных технологий, имеющиеся в различных странах мира. Приведен обзор международной законодательной практики и позиция различных религий в области вспомогательной репродукции. Главные этические вопросы, дискутируемые в статье: донорство гамет и эмбрионов, замораживание репродуктивных клеток и эмбрионов, суррогатное материнство и преимплантационная генетическая диагностика.

В республике Молдова метод ЭКО успешно практикуется на протяжении последних 15 лет. Однако, недостаточно развитая законодательная и нормативная база затрудняет эффективное применение данного метода. Существует необходимость, учитывая положительный и отрицательный опыт других стран, разработать и законодательно утвердить положения, регламентирующие деятельность центров вспомогательной репродукции в нашей республике.

Introducere

Problema infertilității în Republica Moldova, ca și în întreaga lume, are nu numai o importanță medicală foarte mare, dar și un impact socio-demografic pronunțat. Aproximativ 15-20% cupluri suferă de infertilitate. În ultimii 15-20 ani se constată tendințe evidente de creștere a ratei infertilității. În mare măsură

acest fenomen se atribuie creșterii incidenței bolilor sexual-transmisibile, care condiționează obturarea trompelor uterine, planificării tardive a nașterii unui copil, factorilor ecologici, alimentari, sociali.

Actualmente una din cele mai efective metode de tratament a cuplului infertil este reproducerea asistată. Prin termenul de reproducere asistată se au în vedere

câteva tehnologii de concepere artificială, printre care un rol deosebit se acordă fertilizării in vitro (FIV).

Primele experimente de fertilizare in vitro au fost efectuate în Marea Britanie sub conducerea profesorilor Patrick Steptoe și Robert Edwards încă 30 ani în urmă. Primul copil conceput prin metoda FIV s-a născut în 1978. Luiza Brown a depășit recent vârsta de 30 ani și a născut în decembrie 2006 un băiat. În SUA prima reușită a metodei FIV a fost raportată în 1981. În fosta URSS primul copil conceput prin metoda FIV s-a născut în anul 1986, în Ucraina – în 1991. România a raportat despre nașterea primului copil obținut prin reproducerea asistată în 1996.

Anual în Europa se efectuează aproximativ 400000, iar în SUA peste 100000 proceduri FIV. În țările din Europa de Vest se efectuează peste 2000, iar în Israel peste 3000 de proceduri FIV la 1 mln de locuitori. Se estimează că cel puțin 4mln de copii s-au născut până în prezent datorită metodei FIV.

Metoda FIV a fost implementată în Republica Moldova în anul 1995 în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Pe parcursul a 15 ani de activitate fertilizarea in vitro a fost efectuată la mai mult de 3000 cupluri cu infertilitate și s-au născut mai mult de 1200 copii.

Folosirea metodei atât la noi în republică, cât și la nivel internațional implică un șir de probleme și dileme de ordin etico-moral și juridic. La momentul de față acordarea serviciilor de reproducere asistată este reglementată de legea ”Cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială nr.185-XV din 24.05.2001” și ordinul Ministerului Sănătății ”Cu privire la serviciile medicale de reproducere umană asistată” nr.202 din 05.07.04. Însă în aceste documente nu sunt oglindite un șir de probleme de ordin etic, în special cele privind donația de gameți și embrioni, crioconservarea embrionilor, maternitatea de substituție, diagnosticul genetic preimplantator.

Cu părere de rău, aspectele legale ale reproducerii umane asistate medical (RUAM) nu găsesc o interpretare univocă la nivel internațional. Lipsa de consensualitate pe fiecare din problemele vizate ale RUAM a determinat o situație când o bună parte din țări și-au elaborat politicile reproductive ținând cont de tradițiile culturale și religioase. Pe de altă parte, în foarte multe țări ale lumii aspectele etice ale RUAM nu sunt reglementate aproape deloc, fapt ce ridică controverse și probleme medico-sociale tot mai pronunțate. Conform recomandărilor Societății Europene de Reproducere Umană și Embriologie (ESHRE) fiecare țară la elaborarea politicilor în reproducerea asistată trebuie să țină cont nu numai de aspectele medicale, dar și de cele etice ale acestei probleme [3,14,15].

Definiții

Pentru descrierea diverselor procedee reproductive sunt stabilite anumite denumiri și interpretări:

Prin *reproducerea umană asistată medical* se înțe-

lege actul medical ce cuprinde ansamblul tratamentelor și procedurilor de inseminare artificială sau de fertilizare in vitro, de manipulare medicală în laborator a materialului genetic feminin și masculin, în scopul fecundării artificiale a ovulelor, manipulare a spermei și/sau a embrionilor proveniți din fecundarea extracorporală și implantarea acestora.

Prin *tehnologii de asistare medicală a reproducerii umane* se înțelege un complex de servicii medicale orientate spre corectarea stării de infertilitate, incluzând inseminarea artificială, fertilizarea in vitro și transferul de embrioni;

Prin *mamă purtătoare* se înțelege femeia care consimte ca embrionul obținut prin reproducere umană asistată medical să fie implantat în uterul său și să ducă sarcina la termen, să nască și să cedeze voluntar drepturile sale legale asupra celui copil, în baza unui contract cu un cuplu infertil;

Prin *cuplul reproductiv asistat medical* se înțelege cuplul infertil care beneficiază de reproducere umană asistată medical și care a contribuit total, parțial sau deloc cu material genetic necesar reproducerii;

Prin *fertilizarea in vitro* se înțelege tehnica reproducerii asistată medical prin fecundarea unui gamet feminin (ovul) și a unui gamet masculin (spermatozoid) care se realizează în laborator, embrionul rezultat fiind transferat în uter în scopul implantării și dezvoltării sale ulterioare în făt;

Prin *donarea de spermă* se înțelege un contract confidențial prin care un bărbat, în principiu anonim, donează sperma unicentru de inseminare, acceptând fecundarea unei femei, care nu îi este parteneră de viață.

Legislația internațională

Este necesar de menționat că nu toate statele în care se desfășoară activități de reproducere umană asistată dispun de legislație în domeniul dat. Pe de altă parte, există diferențe semnificative în abordarea legislativă a RUAM în diverse țări ale lumii [14].

Mai jos sunt prezentate principiile de reglementare legislativă și normativă în unele țări ale Uniunii Europene, Australia, Canada, Regatul Unit și SUA.

Australia. Reproducerea asistată este reglementată de Legea privind interzicerea clonării, emisă în 2006 și Ghidul național de etică în folosirea reproducerii asistate în practica medicală. Centrele FIV sunt acreditate de un Comitet de acreditare a tehnologiilor reproductive. Este interzisă clonarea umană sub toate aspectele, donarea de oocite, spermă și embrioni în scopuri comerciale. Maternitatea surogat este permisă în unele state australiene, dar numai cea non-comercială.

Belgia are o reglementare recentă (2007) a reproducerii asistate, constând dintr-o lege specială și o secțiune consacrată în Codul Civil. Legislația este permisivă, având acces cuplurile heterosexuale, cuplurile de femei și femeile singure. Este permisă donarea de gameți și embrioni, sub anonim. Numărul de embrioni transferați nu trebuie să depășească 2 la femeile

sub 36 ani și maximum 3 la femeile după 40 ani.

Canada. În Canada a fost elaborat un Act național privind reproducerea umană asistată medical ce reglementează efectuarea acestei proceduri la scară națională. Sunt interzise clonarea în scopuri de reproducere și cercetare, crearea himerelor sau embrionilor hibridi, maternitatea surogat, vânzarea de oocite, spermă și embrioni. Reproducerea asistată poate fi folosită și în cadrul cuplurilor homosexuale și femeilor singure.

Elveția are o reglementare a RUAM destul de vastă, ce include Legea Federală în Reproducerea umană asistată medical (1998), Actul Federal în cercetări ce implică celulele stem (2003) și Legea Federală în reproducerea asistată (2004). Are un sistem mai restrictiv decât cel francez. Practicile interzise: clonarea în scopuri reproductive și de cercetare, donarea de ovule și embrioni, diagnosticul genetic preimplantator și maternitatea surogat. Este limitat numărul de embrioni transferați până la 3, iar embrionii pot fi congelați pe o perioadă de până la 5 ani, după care trebuie să fie distruși. Tehnicile cu donator de spermă sunt permise doar pentru cupluri căsătorite. Deși legea protejează donatorul, nu garantează dreptul la anonim, dreptul la informare și la cunoașterea originii fiind superior. Viitorul copil va putea accede la dosarul său, la vârsta de 18 ani, însă donatorul nu poate fi contactat fără acordul său, în virtutea dreptului la viață privată.

Franța. Domeniul reproducerii asistate este reglementat prin Legea Bioeticii (din 2004) și Legea despre donare, reproducere asistată și diagnostic prenatal (1994). În baza legii Bioeticii a fost creată o agenție de biomedicină care este responsabilă pentru licențierea și monitorizarea centrelor FIV. Legea interzice clonarea în scopuri reproductive și cercetare, selecția preimplantator a embrionilor la dorință (se permite doar în caz de patologie ereditară cuplată cu sexul). Accesul la RUAM este permis ca ultimă metodă terapeutică doar cuplurilor heterosexuale, de vârstă reproductivă, ce trăiesc împreună cel puțin 2 ani. Donarea de embrioni se permite ca excepție, doar pentru cupluri căsătorite, embrionii trebuind să provină de la alt cuplu. Se promovează anonimul donatorului, copilul neavând dreptul să cunoască identitatea acestuia. Este interzis maternitatea surogat.

Germania, având experiență tragică a rasismului și eugeniei din vremea nazismului, a preferat o legislație restrictivă. Actele legislative cheie includ: Legea protecției embrionului din 1990, Legea adopției din 2006 și Ghidul RUAM adoptat de Curtea medicală. Se permite accesul cuplurilor heterosexuale și doar donarea de spermă. Embrionii sunt considerați persoane umane din momentul concepției, aceștia neputând fi creați decât în scopul de a fi folosiți la reproducere. Legea interzice clonarea în scopuri medicale și de cercetare, donația oocitelor, crioconservarea ovulelor fertilizate, diagnosticul genetic preimplantator și selecția sexului (cu excepția patologiilor genetice sex-linkate). Toate

formele de maternitate surogat de asemenea sunt interzise. Doar 3 embrioni pot fi fertilizați și transferați într-un ciclu menstrual.

Italia a adoptat legea privind procrearea asistată medical în 2004, fiind foarte restrictivă. Sunt interzise clonarea în scopuri de reproducere și cercetare, manipulațiile pe embrioni, folosirea spermei și ovulelor în scop de donare. Folosirea de material genetic este permisă doar în cadrul cuplurilor heterosexuale ce au atins vârsta de 18 ani cu infertilitate documentată, care au refuzat oportunitatea adopției, ca primă opțiune. Crioconservarea embrionilor este admisă, ca excepție, doar în cazul unor patologii/maladii severe ce nu permit transferul de embrioni în cadrul programului inițiat al FIV. Toate formele maternității surogat sunt interzise. Folosirea diagnosticului genetic preimplantator în scopul selecției de embrioni este în general interzisă, fiind admisă doar la decizia curții judecătorești de la caz la caz. Testările genetice în scopuri nemedicale, de asemenea, sunt interzise.

Regatul Unit al Marii Britanii este unul din puținele state europene cu o legislație permisivă. Există legi speciale pentru surogat și RUAM, ultima fiind radical modificată în noiembrie 2008. A fost creată o Autoritate de Fertilizare Umană și Embriologie (HFEA) responsabilă pentru licențierea clinicilor FIV și supravegherea tuturor procedurilor FIV în plan național. Legea interzice clonarea umană. Se permite accesul cuplurilor heterosexuale, cuplurilor de femei și femeilor singure. Se permite donarea de gameți și de embrioni, însă, prin noua lege din 2008, donarea nu mai este anonimă, existând dreptul copilului la cunoașterea originii. Pentru copii proveniți din tehnici cu donatori se impune prin lege trecerea în certificatul de naștere a mențiunii „cu donator”. Pentru cuplurile de femei s-a creat un sistem special de filiație (primul părinte și al doilea părinte). Mai mult, în școli nu mai este permisă folosirea cuvintelor de *mamă* și *tată*, ci doar cel de *părinte*, pentru a se evita discriminarea copiilor cu părinți de același sex. Crioconservarea embrionilor și diagnosticul preimplantator genetic sunt permise. HFEA permite donarea oocitelor și embrionilor, precum și maternitatea surogat, dar nu în scopuri comerciale. Numărul de embrioni transferați este limitat până la 2 până la vârsta de 40 ani și până la 3 la femeile după 40 ani.

Rusia are o legislație permisivă referitor la reproducerea asistată. Ea este reglementată în Legea ocrotirii sănătății din 1993, Codul civil din 1995 și Ordinul Ministrului Sănătății din 2003 referitor la tratamentul infertilității prin reproducerea asistată. Sunt permise atât donația de gameți (spermă și oocite) și embrioni, crioconservarea materialului genetic, cât și maternitatea de substituție și diagnosticul genetic preimplantator.

Spania este o altă țară cu legislație permisivă, având reglementări apropiate de cele din Regatul

Unit. Legile - cheie referitoare la reproducerea asistată includ: Legea tehnologiilor reproductive asistate (2006), Legea biomedicinii (2007). În Spania donarea se face sub anonim, copii concepuți astfel fiind ca și cei naturali. Este interzis surrogatul, dar este permisă reproducerea post-mortem.

Ucraina, la fel ca și Rusia, are una din cele mai permissive legislații din lume referitor la reproducerea asistată. Sunt permise atât donația comercială de oocite, spermă și embrioni, cât și maternitatea surogat.

În **România** este pregătit un proiect de lege privind

reproducerea umană asistată medical, care urmează în viitorul apropiat să fie votat în parlament. La moment, sunt permise donația necomercială de gameți, iar maternitatea surogat și diagnosticul preimplantator rămân nereglementate.

În **Republica Moldova** acordarea serviciilor de reproducere asistată este reglementată de legea "Cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială" nr.185-XV din 24.05.2001 și ordinul Ministerului Sănătății "Cu privire la serviciile medicale de reproducere umană asistată" nr.202 din 05.07.04.

Tab. 1.

Abordări legislative internaționale ale reproducerii asistate

Țara	Maternitatea surogat	Donația de oocite și spermă	Diagnosticul preimplantator
Rusia	Permisă comercial și necomercial	Permisă comercial și necomercial, anonim și neanonim	Nu este reglementat
Ucraina	Permisă comercial și necomercial	Permisă comercial și necomercial, anonim și neanonim	Nu este reglementat
Cehia	Nu este reglementată	Permisă donația anonimă și necomercială	Permis
Olanda	Permisă în bază necomercială	Permisă donația anonimă necomercială	Permis
Regatul Unit al Marii Britanii	Permisă în bază necomercială	Permisă donație anonimă necomercială	Permis
Spania	Interzisă	Permisă donația anonimă comercială și necomercială	Permis
Franța	Interzisă	Permisă donația anonimă necomercială	Permis
Italia	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Germania	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Austria	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Elveția	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Republica Moldova	Ne reglementată	Permisă necomercial, anonim și neanonim	Nereglementat

Așadar, abordările legislative internaționale referitoare la reproducerea umană asistată poate fi grupate în 3 categorii: permisă, restrictivă și nereglementată.

Dintre țările cu cea mai permisivă legislație referitoare la reproducerea umană asistată fac parte Rusia și Ucraina, iar din cele cu legislație restrictivă Italia, Germania, Austria și Elveția.

Diferențele legislative semnificative, în special la compartimentul donație de gameți și maternitatea de substituție, au creat premiză pentru "turismul reproductiv". Astfel, pacienții din țările cu legislație reproductivă restrictivă migrează pentru soluționarea problemelor specifice reproductive (donație de oocite/embrioni) în țările cu legislație permisivă. Acest fenomen a luat o amploare extrem de mare în Ucraina și Rusia. Aspectele și consecințele medicale, demografice și etice ale acestui fenomen nu sunt clare, dar se discută tot mai mult în presa internațională[3].

De aceea, este necesară o abordare complexă științifică, legislativă și etico-morală a problematicii re-

producerii umane asistate medical la nivel național și internațional, cu elaborarea unui set de recomandări pentru îmbunătățirea și acoperirea vidului legislativ.

Biserica și RUAM

Pozițiile teologice referitoare la subiectul PUAM diferă de la o religie la alta, fără însă ca diferențele de atitudine să fie notabile: majoritatea religiilor fundamentale nu aprobă ingerința artificialului în actul reproductiv (mai ales în cazul RAM extraconjugale), act care ar trebui să se desfășoare natural, așa cum a hotărât Divinitatea.

Biserica Romano-Catolică preponderentă în Europa și America are o poziție fermă de neacceptare a oricăror manopere de RUAM. Vaticanul, în 1956, prin vocea sa cea mai autorizată (Papa Pius al XII-lea) a declarat RUAM ca fiind imorală și ilegală, pentru că separă procrearea umană de comuniunea intimă dintre partenerii de viață[8].

Biserica Ortodoxă este dominantă în Europa de

Est și de Sud-est Belarus, Bulgaria, Georgia, Grecia, Macedonia, Republica Moldova, România, Rusia, Serbia, Muntenegru și Ucraina. Referitor la RUAM are o poziție mai nuanțată, fiind de acord cu tratamentul medical și chirurgical al infertilității, însă interzicând FIV sau alte tehnici de PUAM. Tehnicile ce implică donare de gameți sunt considerate adulter [8].

În cadrul **Protestantismului și Bisericii anglicane** se accepta tratamentul tradițional al infertilității, însă nu este permisă donarea de gameți.

În cadrul **Judaismului** (preponderent în Israel) se acceptă însămănțarea artificială și FIV doar cu sperma provenind de la soț. Religia iudaică nu interzice surrogatul, cu condiția că acel copil să revină tatălui sau genetic (care a dat sperma). Screeningul genetic este acceptat. Nu se admite reducerea fetală [9].

Comunitățile **Islamice** au preponderență mare în Orientul Mijlociu, Africa de Nord, Asia, China, Balcani și Rusia. Cultura islamică predomină în Afganistan, Albania, Algeria, Azerbaidjan, Bahrain, Bangladesh, Egipt, Indonezia, Iran, Irak, Arabia Saudită [10]. Atunci când procrearea nu se poate realiza pe cale naturală, **Islamul** încurajează apelarea la metodele reproductive, mai ales că adopția nu este permisă. Totuși, este admisă inseminarea artificială și fertilizarea intraconjugală; orice implicare a unui donator este considerată adulter. Embrionii supranumerari pot fi folosiți de cuplu sau pot fi donați pentru cercetare (cu acordul expres al cuplului). Crioconservarea embrionilor este permisă, dar embrionii congelați pot fi folosiți doar în cadrul cuplului. Reducerea selectivă a embrionilor este permisă în situații când sănătatea și viața femeii sunt puse în pericol. Nu sunt admise donarea de oocite și spermă, FIV la femeile necăsătorite, toate formele de surrogat și formarea de bănci de spermă [10].

Hinduismul predomină în Pakistan, Seri-Lanka și Nepal. Se acceptă tehnicile de PUAM, cu condiția că gameții să provină de la un cuplu căsătorit. Este acceptată chiar și donarea de spermă, însă doar dacă provine de la o rudă apropiată a șotului. În practica medicală însă e permisă donarea anonimă a spermei, oocitelor și embrionilor [11].

Budismul e originar din India, ulterior s-a răspândit într-o mare parte a Asiei Centrale și de Sud-Est. Este cea mai permisivă dintre marile religii, care permite FIV atât la femeile căsătorite, cât și la cele necăsătorite, precum și donarea de spermă. Copilul rezultat în urma donării de gameți are dreptul, la maturitate, să-și cunoască părinții genetici.

Așadar, și în aspect religios reproducerea asistată este tratată în mod diferit. Cea mai loială abordare a RUAM o are Budismul și Hinduismul. În același timp Catolicismul și Ortodoxismul sunt cele mai restrictive religii. Acest fapt explică prezența unei legislații foarte restrictive în unele țări europene catolice ca Italia, Germania, Austria și Elveția.

Problemele etice ale reproducerii asistate

Reproducerea umană asistată medicală reprezintă ansamblul tehnicilor și practicilor clinice sau biologice care permit procrearea în afara procesului natural (lipsind actul sexual), prin intervenția și la indicația medicului. Există mai multe metode de RUAM și practici asociate acestora (inseminarea artificială, fertilizarea *in vitro* (FIV), donația gameților și embrionilor, mama purtătoare sau de substituție). Diferențele dintre aceste tehnici presupun firește și apariția unor deosebiri de abordare etico-juridică.

Principalele probleme etice și juridice ridicate de tehnologiile reproductive sunt legate de donația de gameți (oocite și embrioni), maternitatea de substituție,

Donația de gameți și embrioni

Una din procedurile RUAM ce implică discuții de ordin moral și juridic este donația de gameți (oocite și spermatozoizi), deci a materialului genetic străin pentru unul din membrii familiei. În cazul donării de embrioni materialul genetic este străin ambilor membri ai familiei.

Donația gameților este indicată în cazul sterilității absolute masculine sau feminine, sau pentru profilaxia transmiterii unor patologii genetice grave. Pentru femeile cu sindromul epuizării funcției ovariene, lipsei ovarelor – unica posibilitate de a obține sarcina este folosirea oocitelor sau embrionilor de la donator. Donația de spermă este rezervată situațiilor de azoospermie ireversibilă, sau riscului de transmitere a unor maladii genetice severe urmașilor [12, 13].

Aspectele legale ale acestei probleme diferă de la țară la țară. În unele țări (Danemarca, Franța, Ungaria, Rusia, Ucraina și Spania) donația de oocite și embrioni este permisă în scop comercial. O grupă impunătoare de țări (tab.2), în special din Europa de Vest, permit donația de oocite și embrioni, dar numai în scop necomercial (fără plata actului donării). Printre acestea se află și Republica Moldova. Lipsa legislației în acest domeniu este specifică majorității țărilor în curs de dezvoltare [12, 13].

Normativele adiacente actului donării, de asemenea variază de la o țară la alta. În Franța, ca exemplu, de donația de oocite se pot folosi numai perechile heterosexuale, aflate în căsătorie, sau care aduc dovezi de concubinaj pe o perioadă de cel puțin 2 ani. Deci de donația de oocite nu pot beneficia femeile solitare și cele lesbiene. Atât donația de spermă, cât și cea de oocite trebuie să fie anonime. Donatorii trebuie să fie căsătoriți, iar acceptul de donare trebuie să fie făcut în scris. Cuplul ce primește oocite donate trebuie să scrie o cerere, consemnată de un notar și un jurist.

Un principiu important al donării de celule reproductive este respectarea drepturilor donatorilor [2]. Poziția experților în domeniu este, ca identitatea donatorului să rămână anonimă. Recipientii nu au dreptul de a afla sau de a solicita date de identificare a donorului din alte surse. Donatorul nu va avea nici o obligație față de produsul de concepție. În unele țări

în scopul menținerii anonimatului donatorilor, există o practică nefericită de a distruge dosarele acestora. Tot în acest scop se practică uneori utilizarea unui amestec de spermă, provenind de la mai mulți donori. Toate aceste metode sunt însă în detrimentul copilului[18].

Un alt aspect este necesitatea de a proteja și drepturile recipientelor. Ele trebuie informate cu privire la limitările și potențialele complicații pe care le implică donarea de gameți și embrioni, pentru că aceasta nu este întotdeauna încununată de succes și anumite tratamente adiționale pot fi necesare. Băncile de spermă nu pot garanta că sperma pe care o furnizează nu este purtătoare a vreunei boli sau anomalii genetice, aceasta pentru că testările genetice și metodele de screening pentru maladii, deși avansate și cu grad mare de sensibilitate, nu sunt complet sigure. Recipientii trebuie să înțeleagă că sunt pe deplin responsabili de produsul de concepție rezultat în urma utilizării spermei donate[7,18].

Tabelul 2.

Legislația referitor la donația de oocite și embrioni

Permisă comercial	Permisă numai în scop necomercial	Interzisă	Lipsa legislației
Danemarca	Australia	Austria	Argentina
Franța	Belgia	Germania	Brazilia
Ungaria	Canada	Italia	Chili
Rusia	China	Japonia	Columbia
Ucraina	Cehia	Norvegia	Croatia
Spania	Estonia	Elveția	Ecuador
	Finlanda	Tunisia	Egipt
	Grecia	Turcia	India
	Israel		Iordania
	Olanda		Malaiezia
	Noua Zeelandă		Mexic
	Letonia		Maroc
	Singapore		Peru
	Slovenia		Filipine
	Coreea de Sud		Portugalia
	Suedia		România
	Marea Britanie		Africa de Sud
	Vietnam		Tailanda
	R. Moldova		Uruguay
			Venezuela

Băncile de spermă au criterii foarte variate de selecție a donatorilor. Toate sunt foarte selective, dar unele mai mult decât altele. De exemplu, California Cryobank din SUA acceptă numai donatori care sunt studenți sau absolvenți de studii universitare și care sunt îngrijiți, înalți, heterosexuali și cu vârste cuprinse între 19 și 34 de ani. În același timp de CryoGam Colorado oferă un bazin genetic „normal” și filosofia lor reflectă lipsă de interes pentru elitism. Diferența dintre aceste două tipuri de ofertanți ridică întrebări în domeniul eticii: nu este ultraselecția donatorilor de spermă o formă de eugenie? Până în momentul de față această dilemă nu a fost rezolvată. Băncile de spermă pot să aplice orice criterii de selecție, atâta timp

cât asigură standardele de laborator și respectă regula consimțământului informat[7,18].

Unii autori au recomandat folosirea de spermă de la fratele șotului, când acesta există (în intenția de a păstra anumite caractere și “linia sanguină” a familiei). Oponându-se, alții au afirmat că medicii nu ar trebui să accepte sugestia ca fratele șotului să fie folosit ca donator fără ca soția să știe, aceasta fiind o violare a confidenței maritale, punct de vedere însușit de comitetele de bioetică.

O altă dilemă legată de donare este cantitatea de spermă pe care să o doneze un bărbat. Dacă din sperma unui donator se nasc prea mulți copii, riscul de consangvinitate crește. Au existat cazuri în care persoane concepute de același tată s-au căsătorit neștiind că sunt rude. De aceea unele bănci de spermă limitează la zece numărul de copii concepuți cu sperma unui donator[7].

Crioconservarea gameților și embrionilor

Crioconservarea gameților și embrionilor este un procedeu tot mai larg folosit în practică.

Înghețarea spermei este foarte importantă în cazul creării unor bănci de spermă, deoarece oferă posibilitatea de a folosi în orice timp sperma cu caracteristicile solicitate ale donatorului. Folosind însă sperma înghețată de la donator se reduc substanțial riscurile de transmitere a unor infecții (în special HIV). Crioconservarea spermei șotului poate fi utilizată în situațiile când cuplul nu și-a împlinit doleanțele reproductive, sau suferă de infertilitate, iar șotul va trebui să urmeze un tratament (de exemplu radiație, sau chimioterapie pentru tratamentul cancerului) ce poate influența negativ sistemul reproductiv[5].

Folosirea metodelor de înghețare poate scădea calitatea spermei, însă probabilitatea de obținere a unei sarcinii rămâne destul de înaltă, mai ales dacă este folosită metoda de injectare intracitoplasmică a spermatozoizilor (ICSI). Studiile au arătat că folosirea pentru fertilizare a spermei înghețate nu sporește riscurile de malformații congenitale la copii, care, de altfel, prin nimic nu se deosebesc de cei unde a fost folosită sperma proaspătă (necongelată)[5].

Crioconservarea spermei este pe larg folosită în practica medicală a mai multor țări din lume. În corespundere cu legea este permisă crioconservarea spermei în 19 țări, însă în majoritatea țărilor din lume acest procedeu rămâne nereglementat. Cel mai pronunțat vid legislativ ține numărul maxim de sarcini, care poate fi obținut de la un donator de spermă, perioada maximă de crioconservare și protejarea dreptului donatorului[5].

În ultimii ani tot mai pe larg în clinicile de fertilizare in vitro se folosește crioconservarea oocitelor și embrionilor. Premisele pentru crioconservarea embrionilor sunt cele mai accentuate în țările unde este limitat numărul de embrioni transferați. Legislația internațională referitoare la înghețarea de oocite și embrioni,

ca și în cazul folosirii altor tehnologii reproductive, se împarte în permisivă, restrictivă și nereglementată. Legea permite crioconservarea oocitelor în Brazilia, Germania, Franța, Danemarca, Cehia, Arabia Saudită, Austria, Israel, Ungaria, Elveția, Suedia și Taiwan. Durata de păstrare a oocitelor variază de la 1 până la 5 ani. Conform legislației crioconservarea oocitelor nu este admisă în Spania și Norvegia. În Olanda, Regatul Unit al Marii Britanii, Mexic și Turcia nu sunt elaborate documente oficiale la acest capitol[5].

Crioconservarea embrionilor este pe larg folosită în multe centre de fertilizare in vitro. Embrionii congelați pot fi folosiți în situațiile de eșec al procedurii FIV, oferind o șansă suplimentară de obținere a sarcinii, fără a efectua stimularea hormonală repetată. Însă aspectele legale ale acestui aspect variază semnificativ de la o țară la alta. Cele mai importante întrebări în cazul înghețării de embrioni sunt:

- Care este soarta embrionilor înghețați atunci când cuplul a decedat?
- Cui îi vor aparține embrionii în caz de divorț al cuplului?
- Cât de sigură este crioconservarea embrionilor?
- Care trebuie să fie perioada minimă și cea maximă pentru care se admite congelarea embrionilor?.

Maternitatea de substituție

Sinonime: mamă-purtătoare, mamă-surogat.

Maternitatea de substituție a fost creată ca un mijloc nenatural de a permite unui cuplu să aibă copii, utilizând una din tehnicile de procreare medical asistată, care implică participarea a trei subiecți: soțul și soția care doresc să devină părinți și femeia care acceptă să poarte sarcina și să nască pentru acest cuplu. Mama-surogat este femeia în uterul căreia se transferă embrionul format în urma fertilizării unui ovul provenit de la ea însăși (surogatul genetic) sau de la o altă femeie (surogatul gestațional), care dă naștere copilului, pentru ca ulterior acestui moment să îl predea cuplului infertil, cuplu care a apelat la serviciile RUAM, deoarece partenera bărbatului care furnizează sperma nu putea duce ea însăși sarcina[16,17].

Maternitatea de substituție este indicată în următoarele situații:

- femeia din cuplu prezintă o malformație uterină ce face imposibilă păstrarea sarcinii sau a suferit o histerectomie;
- Femeia din cuplu prezintă o afecțiune care face ca sarcina să-i pună în pericol sănătatea sau viața;
- Femeia din cuplu urmează un tratament ce pune în pericol dezvoltarea embrionului și a fătului.

Folosirea maternității de substituție este o temă de discuții aprinse atât la nivel internațional, cât și la nivel național. Argumentele în favoare au la bază autonomia cuplului care apelează la această procedură, și care este considerat îndreptățit să recurgă la orice formă de înțelegere, atâta timp cât aceasta nu dăunează nimănui. Unii autori susțin că copilul și mama surrogat

pot fi protejați în mod adecvat dacă reglementările și controlul sunt bine stabilite și practicate. Argumentele contra sunt bazate în principal pe două probleme: cel mai bun interes al copilului și drepturile și sentimentele mamei surrogat [16,17].

La momentul actual maternitatea surrogat se practică doar în 15 țări ale lumii. Maternitatea surrogat poate fi folosită în scopuri comerciale doar în Ungaria, India, Rusia și Ucraina. În aceste țări clinicile de reproducere asistată sunt în drept să caute potențialele mame de substituție și să comercializeze aceste servicii. În alte țări, ca de exemplu Marea Britanie, Canada, Grecia, Israel, Olanda, în calitate de mamă surrogat poate fi o rudă (sora) sau o persoană găsită de cuplu. În aceste țări clinicile de reproducere pot oferi aceste servicii de maternitate de substituție, dar nu au dreptul de a se implica în căutarea mamei surrogat și pot percepe taxe doar pentru actul medical. Un grup mare de țări (Franța, Germania, Italia, Spania etc.) prezintă politici restrictive referitor la maternitatea de substituție. În aceste țări maternitatea de substituție este interzisă din considerente religioase și culturale și poate fi condamnată penal. Însă în cele mai multe țări din lume, folosirea maternității de substituție, până în prezent nu este încă reglementată în mod juridic. Printre aceste țări se numără și Republica Moldova [16,17].

Folosirea pe larg a maternității de substituție alături de opoziția culturală și religioasă se confruntă cu serioase probleme, controversate și dileme de ordin etic și legal. Principale întrebări ce apar în acest context sunt:

- Ce se întâmplă dacă mama surrogat sau cuplul beneficiar se răzgândesc?
- Ce se întâmplă în caz de pierdere a sarcinii sau de sarcină multiplă?
- Ce se întâmplă dacă copilul prezintă anomalii severe?
- Care sunt drepturile copilului?

Diagnosticul genetic preimplantator

Metodele unanim acceptate și folosite în prezent pentru identificarea bolilor genetice includ biopsia vilozităților coriale sau amniocenteza. În cazul acestor metode de diagnostic un eventual rezultat patologic este oferit cuplurilor după 12 săptămâni de gestație. În cazul în care produsul de concepție este purtătorul unei boli care poate avea prognostic rezervat, se poate decide, de către medic, în colaborare cu pacientul și eventual cu avizul unei Comisii de etică medicală, avortul[4,6].

Diagnosticul genetic preimplantator (DGP) poate oferi alternativa unui cuplu afectat de o boală genetică, de a avea un copil care să nu fie purtătorul acelei boli. DGP este metoda prin care se verifică cromozomii unui embrion de 3 zile produs prin tehnici de reproducere umană asistată, pentru a detecta boli genetice severe, incompatibile cu viața sau cu potențial letal ulterior. Una

sau două celule sunt extrase din embrion și sunt studiate pentru detectarea anomaliilor cromozomiale[4,6]. DGP implică analiza unui blastomer obținut din embrion, la care se studiază cariotipul pentru a detecta diverse mutații genice și cromozomiale.

Tabelul 3.

Maternitatea de substituție la nivel internațional

Permisă în scop comercial	Este permisă doar în scop necomercial	Interzisă	Lipsa legislației
Ungaria	Australia	Austria	Argentina
India	Belgia	China	Brazilia
Ucraina	Canada	Finlanda	Chili
Rusia	Danemarca	Franța	Columbia
	Grecia	Germania	Croația
	Israel	Italia	Ecuador
	Olanda	Japonia	Egipt
	Noua Zeelandă	Letonia	India
	Marea Britanie	Estonia	Iordania
	Cehia	Norvegia	Malaiezia
		Polonia	Mexic
		Singapore	Maroc
		Slovenia	Peru
		Spania	Filipine
		Suedia	Portugalia
		Elveția	România
		Taiwan	Africa de Sud
		Tunisia	Tailanda
		Turcia	Uruguay
			Venezuela
			Rep. Moldova

În ultimii ani, aria de aplicabilitate a DGP s-a extins de la indicațiile medicale către indicații nonmedicale[4,6]. Unele centre de reproducere umană asistată au diversificat oferta medicală, incluzând și posibilitatea selecției sexului copilului, care se poate realiza prin diagnostic genetic preimplantator. Dar în lipsa unui consens de reglementare la nivel European, unele țări sunt mai permisibile și altele mai restrictive în această direcție.

Statele membre europene au diverse reglementări pentru acest subiect[4,6]. Unele state interzic total aceste proceduri, altele sunt parțial de acord cu respectarea indicațiilor medicale, iar unele state sunt mai permisibile. Cele mai permisibile legislații sunt în Regatul Unit al Marii Britanii, Suedia, Danemarca, Franța și Norvegia. Cele mai restrictive state sunt cele de religie catolică majoritară, precum Austria, Germania sau Elveția, unde efectuarea unui DGP în scopuri nonmedicale este sancționată prin Codul Penal. În Germania există încă din 1990 un act normativ, “Embryo Protection Act” care reglementează diagnosticul genetic. Țări în care DGP-ul este reglementat: Belgia, Cipru, Finlanda, Grecia, Olanda, Portugalia, Spania. Din păcate, în R. Moldova, există un vid legislativ și pe această temă[4,6].

Încheiere

Reproducerea umană asistată medical este o tehnologie nouă și foarte avansată ce poate permite obținerea sarcinii în situațiile când alte metode de tratament al infertilității nu sunt posibile, limitate în succes, sau inefective. Folosirea pe larg a metodelor RUAM implică nu numai aspecte medicale, dar ridică și un șir de probleme de ordin etic și moral. În cazul unui vid legislativ și al nereglementărilor juridice la acest subiect, sunt create bariere pentru realizarea dreptului cuplului de a beneficia de rezultatele progresului științific. Pe de altă parte anumite procedee aplicate în cadrul RUAM pot veni în contradicție cu normele etico-morale existente și crea premiză pentru interpretări eronate, abuzuri și prejudicii[1].

Printre aspectele de etică ce nu sunt reflectate în recomandările internaționale pot fi menționate:

- Poate o persoană solitară, necăsătorită să beneficieze de serviciile RUAM?
- Pot oare homosexualii să aibă acces egal la serviciile RUAM?
- Trebuie să fie restricții de vârstă pentru folosirea RUAM?
- Care va fi plata pentru donație și cerințele față de respectarea confidențialității donatorilor?
- Care este durată maximală de înghețare a embrionilor?

De aceea, noi considerăm că la elaborarea politicilor în domeniul RUAM, trebuie să fie luate în considerare următoarele principii:

Principiul 1. Tehnicile de procesare artificială umană pot fi utilizate în favoarea unui cuplu heterosexual când alte metode de tratament al infertilității au eșuat, există un risc serios de a transmite copilului o gravă maladie ereditară sau o altă maladie ce poate antrena moartea ori un handicap grav și când tehnica este lipsită de riscuri semnificative de a compromite sănătatea mamei sau a copilului. Aceste tehnici nu pot fi utilizate pentru alegerea sexului, cu excepția nevoii de a evita o maladie ereditară gravă legată de sex.

Principiul 2. Trebuie să existe bariere de vârstă pentru folosirea tehnicilor RUAM. Cea mai precoce vârstă ar trebui să fie de 20 ani, iar cea mai tardivă de 50 ani.

Principiul 3. Tehnica procreării artificiale se face sub răspunderea unui medic și în instituții autorizate de stat;

Principiul 4. Tehnicile menționate implică consimțământul liber și clar, în scris, al cuplului după o informare asupra implicațiilor medicale, juridice, sociale și, dacă e necesar, și genetice ce riscă a afecta interesele copilului susceptibil de a se naște.

Principiul 5. Medicul ce utilizează o astfel de tehnică va evita riscul transmiterii unei boli ereditare sau infecțioase și al oricărui pericol pentru sănătatea femeii sau a copilului susceptibil a se naște. În acest sens, el va ține un dosar complet.

Principiul 6. O persoană ce are un risc de infertilitate în viitor poate depune gameții săi pentru conservare în vederea utilizării lor personale în viitor. Dacă ea decedează între timp, gameții săi nu vor putea fi utilizați pentru procreare artificială. Procrearea artificială cu sperma șotului sau concubinului decedat nu este permisă.

Principiul 7. Donarea de ovule, spermă, embrioni nu se poate face cu vreun profit. Numărul de copii de la un donator trebuie limitat. În principiu, fecundarea *in vitro* se va face cu gameții cuplului, dar, în cazuri excepționale, în acest scop poate fi autorizată donarea de gameți, ca și utilizarea de embrioni.

Principiul 8. Medicul ce utilizează tehnica va păstra anonimul donatorului, ca și secretul asupra tehnicii de procesare artificială. Numai în caz de necesitate, pentru sănătatea copilului, se pot furniza date privind caracteristicile genetice ale donatorului.

Principiul 9. În caz de utilizare de spermă donată, șotul e considerat tatăl legitim și dacă a consimțit la procrearea artificială el nu poate contesta legitimitatea copilului. Dacă un cuplu nu e căsătorit, nici concubinul ce a consimțit nu se poate opune paternității, în afara cazului în care dovedește ca acel copil nu e născut prin procreare artificială. În rest, nici o legătură de filiație nu se poate stabili între donatorul de gameți și copil. Deci nici o acțiune judiciară nu se poate intenta nici contra donatorului, nici contra copilului.

Principiul 10. Crioconservarea gameților și embrionilor poate fi aplicată în cadrul RUAM. Însă trebuie să fie reglementată perioada maximal admisibilă de timp pentru stocare.

Principiul 11. Între o mamă de substituție și o persoană sau cuplu nu se poate stabili nici un contract sau acord privind copilul. Mama de substituție nu poate pretinde nici un avantaj material.

Principiul 12. Producerea de embrioni în scop de cercetare nu e permisă. Utilizarea embrionilor nu se poate face decât în scop terapeutic, cu consimțământul cuplului și al donatorului de gameți.

Bibliografie

1. **D'Onofrio F., Giunta R.** La bioetica net futuro dell'uomo. Napoli: 1999. - 405 p.

2. **Huidu A.** Reproducerea Umană Asistată Medical. Etică incriminării versus etică biologică. Iași: 2010, Lumen - 382p.

3. ESHRE Countries legislation on assisted reproduction. http://www.eshre.eu/guidelines_and_legal/page.aspx/16

4. Preimplantation genetic diagnosis. Human Reproduction. // ESHRE Task Force 5 2003, Vol.18, No.3.

5. Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for Human Reproduction. // ESHRE Task Force 7, 2004, Vol.19, No.2.

6. Preimplantation genetic diagnosis. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/preimplantation-genetic-diagnosis.html>

7. **Pennings P., Wert G.** Evolving ethics in medically assisted reproduction. // Human Reproduction Update, 2003, Vol.9, No.4. pp. 397-404.

8. Christianity and IVF. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/christianity.html>

9. Judaism and IVF. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/judaism.html>

10. Islam and Assisted Reproductive Medicine. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/islam.html>

11. Hindu and IVF. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/hindu.html>

12. Eggs for assisted reproduction. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/eggs-for-assisted-reproduction.html>

13. Gamete and embryo donation. Human Reproduction. // ESHRE Task Force III, 2002, Vol. 17, N. 5.

14. **Schenker J.G.** Assisted reproduction practice in Europe: legal and ethical aspects. // Human Reproduction Update. 1997, Vol. 3, No. 2.

15. **Feruleasa I., Florescu S., Moldovan M.** Dileme etice ale fertilizării in vitro. Managementul în sănătate XIV/2, 2010.

16. Surrogacy. <http://www.biopolicywiki.org/index.php?title=Surrogacy>

17. Surrogacy. Human Reproduction. // ESHRE Task Force on Ethics and Law 10, 2005. Vol.20, No.10.

18. **Guțan S.** Reproducerea umană asistată și filiația. Autoreferatul tezei de doctorat. Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu, 2009. - 35p.



CONTRAVERSIS IN EPISIOTOMY

Gheorghe Paladi, Corina Iliadi-Tulbure, Aliona Bogdan
CONTROVERSE ÎN CE PRIVEȘTE EPIZIOTOMIA

Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF, USMF „N. Testemițanu”

Epiziotomia rămâne a fi una dintre cele mai practicate și, cu toate acestea, controversate proceduri obstetricale. Până în prezent se poartă discuții în privința necesității efectuării acestei manopere. Se opinează asupra frecvenței utilizării epiziotomiei, se discută indicațiile, contraindicațiile și condițiile de efectuare ale acesteia [1,6]. Este pusă în discuție întrebarea despre tipul materialului de sutură folosit și nu în ultimul rând, posibilele complicații și consecințe atât precoce în perioada post-partum, cât și la distanță [2,4,5,9]. Epiziotomia reprezintă o incizie chirurgicală la nivelul perineului efectuată la naștere, pentru a evita ruptura lui. Metoda a fost descrisă în anul 1742 de către Sir Fielding Ould în tratatul său de obstetrică. Au fost descrise diverse modalități de efectuare a procedurii (mediană, scarificarea vaginului și anusului, practica-bilaterală pe circumferința vulvară a 4-5 incizii cu lungimea de 13 mm, incizia mediolaterală bilaterală, etc.) [1,3,12,13,15]. Primele relatări scrise despre necesitatea efectuării perineorafiei datează din anul 1834, Practicarea epiziotomiei a devenit populară și datorită tezei lui Barbier G. *La périnéorrhaphie pratiquée immédiatement apres la délivrance* (an. 1892) [5]. Concepția modernă a epiziotomiei a fost formulată de Pomeroy R. (an. 1918), care a recomandat efectuarea manoperei date tuturor primiparelor, pentru reducerea duratei perioadei de expulzie și scăderea nivelului morbidității materne. Epiziotomia era efectuată în baza a 3 dogme: protecția copilului vs. prelungirea perioadei a II-a de naștere; prevenirea rupturii perineale și viscerale și prevenirea prolapsului uterin [9].

Incidența cu care se efectuează epiziotomia în prezent este diversă, în funcție de țară și de instituția medicală în cadrul căreia se practică manopera. Recomandările demonstrează că o rată de 20,3% este maxim permisă, însă medicii obstetricieni încearcă s-o micșoreze [3,13]. În diverse țări, până în anul 1960, era acceptat conceptul de epiziotomie de rutină, care ulterior a fost abandonat [12]. Conform datelor ACOG (an. 2007) în SUA epiziotomia s-a efectuat în 32,7% cazuri anual [15]. Conform datelor relatate de studiile franceze, de utilizarea acestei manopere beneficiază fiecare a doua femeie [5]. Datele din cadrul secțiilor obstetricale din IMSP SCMNI, mun. Chișinău privind

incidența utilizării epiziotomiei variază, fiind atestată o scădere a acesteia: în an. 2001 – 17,5% cazuri; în an. 2002 – 19,2%; în an. 2003 – 20,1%; în an. 2004 – 22,2%; în an. 2005 – 20,6%; în an. 2006 – 15,0%; în an. 2007 – 13,8%; în an. 2008 – 14,3%; în an. 2009 – 13,3%; în an. 2010 – 13,6%.

Beneficiile materne în cazul utilizării epiziotomiei sunt pe larg cunoscute și descrise în literatura de specialitate, cele mai importante dintre ele fiind: scăderea riscului traumei perineale, micșorarea complicațiilor post-partum (prolapsul uterin), minimalizarea riscului de apariție a incontinenței de urină și dispariunii. Printre beneficiile fetale pot fi enumerate: scurtarea perioadei a II-a de naștere și facilitarea utilizării manoperelor instrumentale în nașterea per vias naturalis în caz de suferință intrauterină [1]. Printre indicațiile de bază ale epiziotomiei sunt: iminența de rupere a perineului, perineul înalt, prematuritatea, suferința fetală, utilizarea manoperelor chirurgicale (vacuum-extracția, aplicarea forcepsului) în nașterea per vias naturalis, distocia de umeri. Efectuarea epiziotomiei este importantă pentru protecția craniului fetal la un copil mic prin retard de dezvoltare intrauterină al fătului și/sau prematuritate, pentru scăderea asfexiei perinatale, în sindromul de detresă respiratorie în suferința fetală *in utero*, prevenirea distociei de umeri cu facilitarea managementului ulterior.

Până în prezent sunt utilizate două metode principale: epiziotomia mediană și cea mediolaterală. În majoritatea cazurilor manopera este precedată de modificări care indică *iminența de rupere a perineului* – bombarea, apariția nuanței cianotice și edemațierea perineului. Aceste semne apar ca rezultat al comprimării venelor și dereglării circulației sangvine în urma creșterii tensiunii exercitate de craniul fetal. Ulterior comprimarea progresează și produce îngustarea lumenului arterelor cu anemizarea țesuturilor, pielea perineului devenind palidă. La destinderea continuă a țesuturilor pielea devine lucioasă și pe suprafața ei apar fisuri mici, moment în care se practică epiziotomia. La incizia perineului cu numai 3 cm, inelul vulvar se lărgeste cu 6 cm [1,12]. Atât în urma rupturii spontane de perineu, cât și după efectuarea epiziotomiei, se atestă

trei grade de rupturi: gradul I se limitează la mucoasa vaginală (afectarea comisurii posterioare), gradul II include și musculatura perineală (mușchiul bulbo-cavernos și se extinde până la sfincterul extern al anusului, care însă rămâne intact), gradul III - ruptura totală de perineu, cuprinde sfincterul extern al anusului și poate interesa și peretele rectului [10,11].

Epiziotomia mediană, frecvent practică în SUA, duce la o hemoragie mai mică, este ușor reparabilă, mai puțin durabilă în perioada post-partum și se soldează cu un grad mai mic de dispareunie. Cu toate acestea, varianta mediană are un neajuns major: riscul de propagare a leziunii până la sfincterul anal, fie printr-o secțiune mai largă, care interesează fibrele periferice ale sfincterului, fie prin lărgirea în timpul degajării capului a breșei constituite. Acest tip de incizie favorizează o deflexie precoce a capului fetal, care mărește diametrele prezentației și expune, în mod direct, sfincterul la leziune extinsă [15]. Epiziotomia mediolaterală este metoda de preferință utilizată în țările europene (Franța, Anglia), fiind efectuată preponderent la un unghi de $\geq 45^\circ$ pe dreapta. În cazul epiziotomiei mediolaterale se mărește spațiul perineal pentru naștere și se micșorează extinderea traumei perineale, ceea ce constituie un avantaj. Un moment negativ este dificultatea restabilirii, o hemoragie mai mare și un disconfort post-partum presupus mai pronunțat [5,13]. Dacă perineul este subțiat de presiunea exercitată de capul copilului, va fi posibil de efectuat epiziotomia sub presiune, altfel spus, fără folosirea medicației analgetice.

Modalitatea de efectuare a epiziotomiei se caracterizează prin următorii pași: aplicarea regulilor de aseptie și antisepsie, oferirea unui suport emoțional, stabilirea absenței alergiei la sol. lidocaină sau alte preparate medicamentoase utilizate, infiltrarea locală (tunica mucoasă a vaginului, pielea perineului și în profunzimea mușchilor) cu sol. lidocaină 0,5%, în volum de până la 30 ml, cu adaos de 10 ml la suturare, în caz de necesitate, stabilirea condițiilor de efectuare a epiziotomiei (supraextinderea perineului, apariția capului fetal (3-4 cm) din fanta genitală în timpul contracției), plasarea a 2 degete între capul copilului și perineu, secționarea perineului, efectuarea controlului capului fetal și umerilor la naștere (asigurarea că umerii au efectuat rotația pentru prevenirea extinderii epiziotomiei) și examinarea minuțioasă a extinderii epiziotomiei și a altor plăgi.

Restabilirea epiziotomiei (epiziorafia) se efectuează în următoarea succesiune: aplicarea soluției antiseptice în jurul epiziotomiei efectuate, controlul epiziotomiei extinse, suturarea tunicii mucoase a vaginului cu fir continuu (sutura începe cu 1 cm mai sus de apexul epiziotomiei, care continuă spre intrarea în vagin și restabilirea comisurii posterioare), suturarea pielii cu fir separat /intradermal. În ruptura de perineu de gradul I se refacă mucoasa vaginală cu fir separat

de catgut, începând de la unghiul profund, se apropie mușchii ridicători anali disociați. Apoi se aplică suturi de mătase pe piele, la distanța de 1 cm una de alta și se ligaturează după suprapunerea marginilor plăgii sau se aplică sutura intradermală. În ruptura de perineu de gradul II tehnica prevede în plus refacerea planului muscular ai ridicătorilor anali, suturarea mucoasei vaginului și a comisurii posterioare. Sutura rupturii perineului de gradul III este o operație complicată, fiind practică de către un obstetrician experimentat. Sutura se efectuează sub anestezie generală în trei etape. La început se aplică suturi separate de catgut pe planul musculo-mucos al rectului, cu evitarea trecerii firului prin toată grosimea peretelui rectal (inclusiv prin mucoasa rectului), pentru a nu contamina plaga în profunzime. Al doilea strat: se aplică suturi întrerupte cu mătase, se refacă sfincterul anal și numai după aceasta se suturează perineul [1,12]. Un moment important este materialul de sutură folosit pentru restabilirea țesuturilor. Principiile de bază în cazul epiziorafiei este utilizarea unui material cantitativ mai puțin, mai rapid și ușor resorbabil, minim reactiv și monofilamentar. După părerea unui număr de autori, acestor caracteristici îi corespunde materialul confecționat din acid poliglicolid în comparație cu catgutul cromat [1,12,13]. Cu toate acestea, literatura franceză de specialitate susține utilizarea cu succes a catgutului.

Recuperarea după epiziotomie necesită o perioadă de timp, cu resorbția suturilor pe parcursul a câteva săptămâni post-partum. O vindecare per primam a plăgii ține de condițiile de aseptie și antisepsie, de corectitudinea tehnicii utilizate, excizarea țesuturilor compromise pentru o afrontare perfectă a marginilor plăgii și nu în ultimul rând, de îngrijirea post-partum (alimente ușor asimilabile, aseptizarea plăgii, etc.). Unele femei simt dureri ușoare timp de 1-2 săptămâni, altele au un disconfort pentru o lună sau mai multe după naștere, mai ales dacă au o lacerare extinsă. În acest context, se indică folosirea pachetelor de gheață pe aria perineală imediat după naștere și pentru următoarele 12 h, pentru efectul de anestezie și prevenirea sau reducerea tumefacției. În cazul rupturilor de gradele I-II suturile vor fi înlăturate la a 4 zi, iar în gradul III – la a 6 zi. În gradul III de ruptură, poziția șezândă se admite după 2-3 săptămâni [1,5,12].

Ca orice altă manoperă chirurgicală, epiziotomia include în sine un șir de posibile complicații, atât precoce, cât și la distanță, care influențează calitatea vieții femeii, ca: hemoragia, hematumul, trauma (în special în cazul efectuării epiziotomiei mediane), infecția locală, granulomul supurat recidivant al cicatricei, abcesul, fasciita necrotizantă, fistula recto-vaginală. Una dintre cele mai frecvente consecințe ale epiziotomiei este manifestarea durerilor la nivelul cicatricei, incontinență de urină și mase fecale, dispareunia și prolapsul genital, care înrăutățesc calitatea vieții femeii

[2,5,7]. În prezența semnelor de infecție, se efectuează deschiderea, drenarea, scoaterea suturilor, debridarea răni, plasarea suturilor secundare [12].

În ultimii ani, afirmațiile privind eficacitatea și necesitatea efectuării epiziotomiei sunt supuse discuțiilor controversate în cadrul numeroaselor studii din literatura de specialitate. Un studiu bibliografic recent a scos în evidență 896 surse, dintre care 82 articole publicate între 2007-2009 în revistele de referință [13,14]. Thorp J. și Bewes W. (1989) au regrupat rezultatele a 25 lucrări științifice asupra cazurilor de epiziotomie date între 1930-1986. Analiza rezultatelor a arătat un nivel înalt de leziuni perineale severe în 6,5% cazuri printre pacientele care au suportat epiziotomie mediană vs. 1,4% care au născut fără efectuarea manoperei. Anthony S. și colab. (1994) au apreciat dehiscența perineală severă în 1,4% cazuri [2].

În prezent sunt cunoscute studii de specialitate ce urmăresc corelația efectuării epiziotomiei cu alți factori, precum paritatea, dimensiunile fătului la naștere, utilizarea manoperelor instrumentale în caz de naștere per vias naturalis. La multipare epiziotomia se efectuează în 1% cazuri, iar primiparele sunt supuse unei astfel de operații în 2% cazuri [1,13]. De Leew însă susține că epiziotomia se efectuează în egală măsură atât la primipare, cât și la multipare (34% cazuri). Rockner G. indică frecvența utilizării manoperei în 6,6% la nulipare și în 1,0% cazuri la multipare. Conform datelor studiilor de specialitate, peste 2/3 din femei nu suferă rupturi genitale sau suferă o ruptură foarte mică ce nu necesită suturare [1,12]. Realizând o analiză multiaspectuală și comparând grupele omogene incluse în studiu în ceea ce ține de paritate, durata perioadei a II-a de naștere și ponderea la naștere a copilului, epiziotomia mediolaterală diminuează riscul leziunilor perineale severe de 4 ori [1,13].

În cadrul literaturii de specialitate, au fost studiați factorii de risc în survenirea dehiscenței perineale severe în timpul extracțiilor instrumentale pe 2832 nașteri asistate operatoriu, prin aplicarea ventuzei obstetricale sau forcepsului obstetrical. Factorii ce au generat survenirea dehiscențelor perineale severe au fost epiziotomia mediană (RR=2,81), nuliparitatea, durata perioadei a II-a de naștere, varietatea posterioară a fătului și utilizarea forcepsului în raport cu ventuza obstetricală. Factorii de protecție au fost: epiziotomia mediolaterală (RR=0,68), ventuza obstetricală în raport cu forcepsul și anestezia loco-regională [5,14]. Conform cercetării efectuate de către Brideron J.M., Youssef R. și colab. (an. 2005) asupra unei cohorte de 2153 paciente care au beneficiat de ajutor instrumental la nașterea per vias naturalis, dintre care 240 (11%) cu epiziotomie, s-a constatat că utilizarea ventuzei obstetricale este mai frecvent asociată cu epiziotomia decât folosirea forcepsului [4].

Unul din momentele discutate până în prezent, este atitudinea specialiștilor față de epiziotomie vs.

survenirea rupturilor spontane [1,10,14]. Unii autori consideră că o epiziotomie se vindecă mai ușor decât o ruptură spontană. Sunt însă și studii care au arătat că vindecarea întârziată a apărut de patru ori mai frecvent în cazul femeilor cărora li s-a practicat o epiziotomie. Cert este faptul că această procedură necesită indicații, fiind evitată utilizarea ei de rutină. Bansal R. și colab. (1996) au analizat nivelul anual al epiziotomiei și leziunilor perineale pe 17483 nașteri, între anii 1976-1994. Conform datelor studiului, nivelul epiziotomiei a scăzut semnificativ de la 86,8% la 10,4% ($R^2=0,92$, $p=0,0001$), fiind vorba în special de epiziotomiile mediane. Această modificare de atitudine se traduce prin diminuarea nivelului de dehiscențe perineale severe de la 9% la 4,2% ($R^2=0,59$, $p=0,0001$), creșterea ratei perineului intact de la 10,3% la 26,5% ($R^2=0,68$, $p=0,0001$) și a leziunilor vaginale de la 5,4% la 19,3% ($R^2=0,77$, $p=0,0001$) [3]. Ecker J. și colab. (1997) au realizat un studiu similar în baza a 2041 nașteri asistate instrumental pentru o perioadă de 10 ani (1984-1994), epiziotomiile fiind preponderent mediane. Tehnica instrumentală utilizată a fost forcepsul în 1065 cazuri și ventuza obstetricală în 976 cazuri. Autorii au concluzionat că practicarea epiziotomiei a diminuat pe parcursul a 10 ani (de la 93,4% la 35,7%, $R^2=0,85$, $p=0,0001$). Această modificare de atitudine s-a asociat cu o diminuare a leziunilor perineale de gradul 3 (de la 12,2% la 5,4%, $R^2=0,63$, $p=0,004$). Studiile prospective randomizate reprezintă cea mai optimă metodologie pentru comparația a două atitudini medicale. În această ordine de idei, ținem să menționăm că populația nu poate fi separată, în mod randomizat în două grupe: una care ar include populația printre care epiziotomia este sistematic efectuată și alta – în cadrul căreia nu se practică. Este posibilă însă conceperea altor două grupe: una în care epiziotomia este indicată pe larg și cealaltă – unde manopera constituie o indicație selectivă. Lede și colab. au realizat o analiză a 5 studii, în cadrul căreia indicațiile selective ale epiziotomiei au variat între 10-34%.

Klein M.V. și colab. (1994) au comparat consecințele epiziotomiei pentru o perioadă de 3 luni post-partum la 697 paciente din cadrul unui studiu randomizat, constatând că durerea este mai mică în caz de perineu intact. Caracteristici identice au fost atestate și în cazul restabilirii funcției sexuale. Simptomele urinare și pelviene erau echivalente pentru ambele grupuri cercetate. Studiile electromiografice efectuate au arătat că la 3 luni după naștere, pacientele cu perineu intact aveau musculatura planșeului pelvian fortificat, mai slăbită fiind în cazul femeilor care au suportat epiziotomie, în special în cazul primiparelor. Survenirea leziunilor perineale severe a fost asociată cu realizarea epiziotomiei mediane. Autorii la fel au arătat că utilizarea restrictivă a epiziotomiei (de la 10% la 34%) este preferabilă, fiind limitată la situațiile asociate cu: perineu rigid sau fragil, primiparitate, macrosomie,

extracție vaginală instrumentală, varietate posterioară a fătului [10].

Unii autori au prezentat epiziotomia ca o metodă de profilaxie a apariției prolapsului genital și incontinenței urinare în perioada post-partum. Blanc D. și colab. au determinat la 27% femeii cu prolaps genital leziuni vechi post-partum ale căilor de naștere și perineului. În ruptura de perineu se produce dereglarea integrității și reducerea tonusului mușchilor planșeului pelvian. Acest fapt dereglează echilibrul dintre solicitarea mușchilor peretelui abdominal și a planșeului pelvian cu modificarea presiunii intraabdominale, afectarea stării funcționale a aparatului ligamentar al uterului și anexelor, și ca urmare, poate apărea beața fantei genitale. Tot complexul factorial duce la dereglarea topografiei organelor genitale interne și, sub influența presiunii intraabdominale, se manifestă prin prolaps al pereților vaginului și uterului. Actualmente, în multiple studii, inclusiv cu aplicarea ecografiei și RMN, apar informații că traumele de mușchi ale planșeului pelvian în naștere apar mai des decât se considera anterior și sunt prezente la 20-30% femeii. După datele lui Deering S., Carls N., Sitley M. (2004), acestea se observă mai frecvent în caz de perineu jos (înălțimea de $\leq 2,5$ cm) [7,8].

Concluzii

Incidența înaltă a epiziotomiei, care se constată în multe regiuni și țări ale lumii, nu este argumentată. Considerăm că prin conduita corectă a nașterii fiziologice pot fi micșorate indicațiile către efectuarea acestei manopere. În cazul în care se atestă iminență de ruperea perineului, trebuie dată preferință epiziotomiei vs. ruptura spontană a perineului, din considerentul că restabilirea acesteia se soldează cu un procent mai mic de complicații în perioada post-partum.

Bibliografie selectivă

1. ACOG Practice Bulletin. *Episiotomy. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists*. Number 76, 107 (4), 2006, p. 957-962
2. Antony S., Buitendijk S.E., Zoderovak K.T. et al. *Episiotomies and the occurrence of severe perineal lacerations*. Br. J. Obstet. Gynecol, 101, 1994, p 1064-1067
3. Bansal R.K., Tan W., Ecker J.L. et al. *Is there a benefit to episiotomy at spontaneous vaginal delivery? A*

natural experiment. Am. J. Obstet. Gynecol, 175, 1996, p.897-901

4. Brideron J.M., Youssef R. și colab. *Cohort study of maternal and neonatal morbidity in relation to use of episiotomy at instrumental vaginal delivery*, BJOG, 112, 2005, p., 941-945

5. Duchatel F.C. *Les déchirures périnéales et l'épisiotomie*, Réalités en Ginecologie-Obstetrique, N 51, 2000, p. 40-41

6. Ejegård H., Ryding E.L., Sjögren B, *Sexuality after Delivery with Episiotomy: A Long-Term Follow-Up*, Gynecologic and Obstetric Investigation, Vol. 66, No. 1, 2008

7. Feghiu Gh. *Tratamentul incontinenței urinare de efort asociată cu prolapsul genital*. Teză dr.med., CZU: [616.62-008. 222-06:618.15-007.44-089]. Chișinău, 2009

8. Gladun S. *Utilizarea preparatului „Bio-R” în pregătirea pentru operațiile plastice pe perineu și vagin*. Teză dr.med, CZU: [618.15+618.18]-0.89.163-089.844-615.28+573.6. Chișinău, 2009

9. Hartmann K., Viswanathan M., Palmieri R., Gartlehner G., Thorp J, Lohr K.N. *Outcomes of routine episiotomy: a systematic review*. JAMA 293 (17), 2005, p. 2141-2148

10. Klein M.V., Gauthier R.J., Robbins J.M., Kaczorowski J., Jorgensens H. et al. *Relationship of episiotomy to perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation*. Am. J. Obstet. Gynecol, 171, 1994, p. 591-598

11. Leeuw J.W., Struijk P.C., Vierhout M.E., Wallenburg H.C.S. *Risk factors for third degree perineal rupture during delivery [archive]*. BJOG, 108, 2008, p.4-8

12. Paladi Gh., Cernetchi O. *Traumatismul obstetrică*, cap.XXIV. În manualul: Obstetrică patologică, Chișinău, 2007

13. Thacker S.B., Banta H.D. *Benefits and risks of episiotomy: an interpretative review of the English language literature, 1870-1990*. Obstet Gynecol Surv 38(6), 2004, p.322-38

14. Thorn J.M., Bewes W.A. *Episiotomy: can its routine use be defended?* Am. J. Obstet. Gynecol, 160, 1989, p.1027-1030

15. Weber A.M., Meyn L. *Episiotomy use in the United States, 1979-1997*. Obstet Gynecol 100 (6), 2002, p. 1177-1182



RECOMANDĂRILE CONFERINȚEI „ZILELE NEONATOLOGIEI MOLDAVE”, EDIȚIA A 5-A

Conferința regională „Zilele neonatologiei moldave”, ediția a 5-a, s-a desfășurat în perioada 18-19 mai 2012 și la ea au participat în afară de colegii din România, și oaspeți din Statele Unite ale Americii și Elveția: prof. Maria Stamatina, prof. Michel Berner și prof. Dan Stewart.

Acest eveniment are o continuitate și este de remarcă că și de această dată conferința a trezit interesul participanților prin ceva excepțional și în premieră. Întrunirea a fost consacrată conceptului de „ora de aur în sala de naștere” cu care participanții au fost familiarizați de către colegii din SUA. Conferința, de asemenea, a dezbătut asemenea subiecte importante ca nașterea prematură și îngrijirea nou-născutului cu greutate foarte mică la naștere și, ca rezultat, s-a ajuns la un consens național în această problemă. Totodată, Conferința a inclus un curs de simulare în resuscitarea neonatală, ținut de colegii din România, și care este de mare importanță, ținând cont de faptul că suntem în perioada introducerii a asemenea metode de educație postuniversitară în obstetrica și neonatologia de urgență. Conferința a fost multidisciplinară, la ea, pe lângă specialiștii neonatologi, au participat și obstetricienii.

Recomandările Conferinței. Compartiment obstetrical.

Protocolul conduitei ruperii prenatale premature a pungii amniotice

Toate acțiunile încep după stabilirea precisă a termenului de gestație cu indicarea săptămânilor și zilelor (de ex. 26 6/7).

1. Administrarea glucocorticoizilor. S-a propus de a unifica schemele de administrare a preparatelor glucocorticoide: Dexametazona 6 mg x 12 ore x 4 doze și Betametazona 12 mg x 24 ore x 2 doze.

2. Tocoliza. Lipsa beneficiilor administrării profilactice a preparatelor tocolitice - de aplicat doar în travaliul activ.

3. Administrarea profilactică a antibioticelor în RPPA. Se recomandă Eritromicina în perioada antepartum și Ampicilina, Clindamicina pentru profilaxia intranatală.

4. Monitorizarea stării mamei și fatului: examenul clinic 12 ore, CTG pentru evaluarea stării fătului (nu se recomandă Doppler și profilul biofizic ca metode de primă intenție).

5. Operația cezariană. Prematuritatea nu este indicație pentru operația cezariană – se va face la indicații obstetricale în circumstanțe clinice concrete.

Compartiment neonatal

1. Îngrijirea copilului extrem de prematur. Îngrijirea obligatorie a nou-născuților cu v.g. 26 săpt. cu particula-

rizarea situațiilor speciale (vezi *Algoritmul de îngrijire pentru n-n cu v.g. mică*). În funcție de cum este stabilizat prematurul mic excepțional născut la centrele de nivel inferior se decide posibilitatea transportului la nivelul 3 de îngrijiri.

2. Declararea nou-născutului. Ordinul Ministerului Sănătății R. Moldova impune de declarat n-n de la 22 s.g. și greutatea 500 g, ceea ce respectă recomandările OMS, dar de asemenea nu este oportun.

3. Se impune elaborarea unei metodologii comune de stabilire a criteriilor prin care Comisia de experți poate decide Limita vârstei de gestație la care se impune îngrijirea intensivă și reevaluarile periodice după aceeași metodologie în funcție de progresele socio-economice și cele ale practicii medicale.

4. Ora de aur. S-a discutat pe baza experienței prezentate oportunitatea implementării sistematice a CPAP precoce în sala de naștere cu utilizarea Neopuff, modificarea FiO₂ folosite în resuscitare adaptat pentru n-n prematuri și, respectiv, pentru n-n la termen. Obligatoritatea monitorizării SaO₂ cu pulsoximetrul în sala de naștere. Se impune constituirea unei echipe cu roluri precis stabilite și responsabilități clare pentru asistarea oricărei nașteri cu risc (actuala situație cu personal insuficient nu asigură implementarea protocoalelor actual elaborate de practica medicală).

5. Asfixia. La cazurile cu asfizie neonatală cu risc neonatal sever documentat prin CTG riguroasă se recomandă măsuri de hipotermie precoce la nou-născutul la termen sau postmatur care în lipsa echipamentului performant ar trebui să conștientizeze din absența încălzirii copilului postnatal cu controlul t°C axilare.

6. Adaptarea terminologiei de definire a prematurilor cu v.g. până la 36 săpt.

- LBW – prematur cu greutate mică la naștere: G 1500-2500g (low birth weight)

- VLBW – prematur cu greutate foarte mică la naștere (very low birth weight), G 1000-1500g

- ELBW – prematur cu greutatea extrem de mică, G sub 1000g

- ILBW – prematur cu greutate incredibil de mică, G mai mică 750g

Sub 30 s.g. evaluarea scorului Ballard nu mai are valoare. Pentru v.g. sub 30 s.g. evaluarea se va baza pe greutatea nou-născutului.

Materialul a fost pregătit de conf.-cercetător **Ala Curteanu**



Prof. P. Stratulat, Prof. Maria Stamatin (România)



Prof. Dan Stewart (SUA), Dr. Victoria Eșanu (R. Moldova), Prof. Michel Berner (Elveția) - de la stânga la dreapta

●

**AL XV –LEA CONGRES MONDIAL DE GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ
XV WORLD CONGRESS OF ENDOCRINOLOGICAL GYNECOLOGY**

Lucrările celui de-al XV Congres Mondial de Ginecologie Endocrinologică s-au desfășurat în perioada 7 – 10 Martie 2012, în Florența, Italia, organizate de către Societatea Europeană de Ginecologie Endocrinologică (ISGE): președintele societății A.R.GenazzaniPisa, Italia; secretarul general – B. LunenfeldTel-Aviv, Israel; secretarul executiv – T. SimonciniPisa, Italia.

Programul congresului a pus în evidență rolul Societății de Endocrinologie în diferite domenii ale ginecologiei, obstetricii, medicinei reproductive și a inclus următoarele activități: cursuri precongres (2), prelegeri plenare (10), sesiuni plenare (10), sesiuni ale experților (2), cursuri educaționale (4), prezentări orale (19), simpozioane organizate de către diferite societăți științifice (13), 16 Simpozioane Sponsorizate și mai mult de 440 postere. Temele discutate la acest Congres au fost divizate în 10 grupuri în funcție de domeniul abordat: ginecologia endocrinologică, contracepția, reproducerea asistată, obstetrica, ginecologia, menopauza și vârsta, ginecologia oncologică, glandele mamare, ginecologia operatorie, metodele de diagnostic în ginecologie. Lucrările congresului au debutat cu 2 cursuri precongres. Primul a fost consacrat temelor ce țin de **amenoreea hipotalamică** și dereglările funcției menstruale: etiopatogeneza, impactul fizic, psihologic și reproductiv (Naftolin Frederic, US și Genazzani Alessandro D., IT). A fost subliniat rolul progesteronului în dereglările menstruale (Shindler Adolf, DE).

În cadrul celui de al doilea curs a fost discutată problema **ovarelor polichistice**: etiologia, impactul asupra metabolismului și a fertilității, riscul subiectiv pentru reproducere și dezvoltareapatoologiilor altor organe, strategiile terapeutice de la adolescență până în menopauza tardivă (Tarlatzis Basil, GR; Milewicz Andrzej, PL; Devoto Luigi, CL; Berga Sarah, US). În cadrul lucrărilor Congresului la capitolul **contracepție** au fost discutate temele ce țin de noutățile contracepției orale combinate în 2012, accentul punându-se pe următoarele subiecte: utilizarea pilulelor monofazice cu estradiol (Jamin Christian, FR), riscul trombozelor venoase la utilizatoarele contracepției hormonale (LidegaardOjvind, DK), mecanismul de acțiune al ulipristal acetatului (Mozzanega Bruno, IT), micro-ARNS și contracepția (Elshayp Ali Farid, EG), interacțiunea contraceptivelor orale ce conțin estradiolvalerat/dienogest versus etinylestradiol/chlormandinoncu metabolismul lipidelor, tensiunea arterială, insulinore-

zistența, constituția corpului: studiu prospectiv, randomizat (Grandi Giovani, IT).

Un interes major s-a acordat **endometriozei**, metodelor de diagnostic, tratamentului conservator și chirurgical. Au fost discutate inovațiile în tratamentul endometriozei (Tinneberg Hans-Rudolf), problemele de management al endometriozei (SignSony, CA), a fost prezentat un studiu prospectiv despre biomarkerii endometriozei (Hornug Daniela, DE), a fost relatată experiența clinică de utilizare adienogestului (Chern Bernard, SG). Una din sesiunile plenare a fost consacrată **durerii în ginecologie**. Au fost prezentate următoarele teme: dispareunia și comorbiditățile pelvine: de la epidemiologie la patofiziologie (Graziottin Alessandra, IT); mastodinia în 2012: de ce? (Pelissier-Langbort Clara, FR); adenomioza în infertilitatea clinică. (MijatovicVelja, NL).

Lucrările Congresului au abordat și problemele **menarhei** încercând să răspundă la unele întrebări, cum ar fi necesitatea schimbării vârstei proprii a menarhei (Rozenberg Serge, BE) la fetițele cu pubertatea precoce ce constituie o îngrijorare deosebită medicală, fiziologică și socială (Sultan Charles, Franța).

La fel de importante și actuale au fost discuțiile legate de **terapia de substituție hormonală, efectele estrogenilor administrați percutan** asupra pielii (Archer David, Statele Unite). S-a discutat de asemenea tema receptorilor estrogenici, rolul și acțiunea lor la femeile sănătoase și bolnave (Gustaffson Jan Ake, Statele Unite).

Deosebit de informativă și interesantă a fost comunicarea consacrată **progestinelor** în tratamentul obstetrical și ginecologic, și anume, impactului metabolic al didrogesteronului în terapia de substituție hormonală (Stevenson Jon, GB) și perspectivelor de utilizare a progestinelor în tratamentul metroragiilor uterine disfuncționale (van derWeijer Peter, NL). Tot la capitolul respectiv a fost abordată tema ce se referă la rolul receptorilor progesteronici în patologia ginecologică, la corelația între receptorii respectivi și sarcina (Schindler Adolf, DE), implicarea progesteronului și a progestinelor în dezvoltarea cancerului glandelor mamare (RuanXiangyan, CN și Plucino Nicola, IT).

Au fost propuse pentru discuție și problemele legate de **sănătatea femeii în perioada de menopauză**, accentul punându-se mai ales pe managementul în menopauză în tratamentul atrofiei vulvovaginale (Simoncini Tommaso, IT), evidența clinică a eficacității

administrării intravaginale a DHEA în atrofia vulvo-vaginală (Archer David, US), rezultatul evidenței tardive a managementului dereglărilor CV și implicarea lor în practica clinică.

Luând în considerare amploarea acestui congres cu multitudinea prezentărilor foarte interesante și informative ce acoperă toate domeniile ginecologiei și obstetricii, țin de cuviință să trec în revistă următoarele teme pe marginea cărora s-au desfășurat sesiunile

plenare: reglarea hormonală a creșterii fetale intrauterine, noi realizări în ginecologia endocrinologică contemporană, beneficii pentru sănătatea femeii în cadrul supresiei funcției menstruale, infiltrarea profundă aendometriozei – management chirurgical și medical, fitomedicina în ginecologia endocrinologică. Au fost pe larg discutate și problemele reproducerii asistate și ale tratamentului chirurgical al anomaliilor congenitale de dezvoltare a organelor genitale.

Tripac Svetlana

REZULTATELE VIZITEI DE LUCRU ÎN CLINICA “ERNST-MORITZ-ARNDT-UNIVERSITÄT” DIN GREIFSWALD.

În cadrul proiectului „Migrants Capacities for the Moldovan Health System Development - A Brain Gain Project“ în perioada 29.01.12 – 11.02.12 s-a desfășurat vizita de informare a conferențiarului universitar Sergiu Gladun și a medicului rezident Sagaidac Irina, Catedra Obstetrică - Ginecologie, Facultatea Educație Continuă în Medicină, în clinica universitară din orașul Greifswald, Germania. Aceasta vizită a fost posibilă datorită acordului de colaborare dintre USMF “N.Testemițanu ” și Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald, semnat în anul 2011. Nu în ultimul rând, această vizită a fost posibilă grație eforturilor profesorului universitar, vicedirectorului Clinicii Obstetrică-Ginecologie din Greifswald Alexandru Mustea.

Universitatea din Greifswald este una din cele mai vechi universități din Germania, a cărei istorie datează de la mijlocul secolului al 16-lea, fiind actualmente una din cele mai cunoscute și apreciate instituții de învățământ din Germania. Facultatea de Medicină ocupă în ultimii ani primul loc în clasamentul universităților, având la concursul de admitere până la 29 de candidați pentru un loc.

Serviciul obstetrică-ginecologie al Clinicii universitare din Greifswald este foarte bine dezvoltat, fiind dotat la un nivel contemporan din punct de vedere tehnic și dispunând de specialiști de înaltă calificare. În anul 2011 a fost dat în exploatare un bloc nou al Clinicii, construit conform standardelor și cerințelor moderne. În acest bloc, care este prevăzut pentru 1000 de pacienți, își desfășoară activitatea 30 de departamente și secții.

În cadrul acestei vizite de lucru accentul s-a pus în cea mai mare parte pe familiarizarea cu posibilitățile

tehnice, metodele și standardele tratamentului chirurgical al pacienților cu patologii ginecologice și obstetricale; pregătirea preoperatorie și îngrijirea pacienților după intervențiile chirurgicale. O atenție deosebită ne-a suscitat chirurgia minim invazivă în ginecologie: laparoscopia și histeroscopia.

Una din prioritățile acestei vizite, pe lângă activitatea practică, a fost și lărgirea cunoștințelor teoretice. Astfel, am avut posibilitatea de a participa la Conferința “Noi perspective în tratamentul cancerului”, desfășurată or. Mittwoch pe 01.02.2012. Un interes deosebit au trezit problemele abordate la conferințele clinice matinale, în discuțiile cu profesorul M. Zygmunt, profesorul A.Mustea, Dr. Petri, Dr. D. Koensgen și alți medici specialiști în ginecologie, chirurgie și anesteziologie.

Administrația Clinicii Obstetrică-Ginecologie, în frunte cu profesorul M.Zygmunt, a creat condiții necesare pentru realizarea unui stagiu teoretico-practic pentru studenți, medicii rezidenți și medicii specialiști în cadrul educației medicale continue. Acestea sunt valabile și pentru medicii veniți din alte țări la stagiul, care au posibilitatea de a se implica în procesul curativ-didactic al Clinicii, inclusiv în efectuarea intervențiilor chirurgicale.

Anual în Clinica din Greifswald sunt asistate circa 1000 nașteri. Deși numărul lor este relativ mic, marea lor majoritate se încadrează în grupul de risc înalt, condiționat de patologia obstetricală și extragenitală a parturientelor. Aceasta determină și rata relativ înaltă (de 30%) de operații cezariene. Operațiile cezariene, de regulă, se efectuează prin metoda Misgaf Ladah Hospital, numită și metoda Stark, în diverse modifi-

Clinica dispune de posibilități mari în realizarea tratamentului intensiv și reanimării nou-născuților, inclusiv a celor prematuri și cu masă foarte mică la naștere. (Foto 1.) Fiind o instituție medicală polivalentă, Clinica din Greifswald dispune de secții de chirurgie pediatrică, secție de neurologie și neurochirurgie, ceea ce permite acordarea asistenței medicale specializate nou-născuților cu diverse maladii, inclusiv cu anomalii congenitale ale sistemului nervos, tractului gastro-intestinal, urogenital etc.

Clinica obstetrică-ginecologie este specializată în efectuarea intervențiilor chirurgicale ginecologice, oncoginecologice și uroginecologice. De menționat că marea majoritate a operațiilor ginecologice, cum sunt anexectomia, histerectomia, chistectomia, miomectomia, sunt efectuate prin laparoscopie chirurgicală. Mai mult ca atât, utilizarea laparoscopiei în limfadenectomie în oncoginecologie indică un înalt grad de profesionalism al medicilor specialiști și posibilitățile tehnice avansate ale Clinicii.

În Clinica din Greifswald sunt utilizate pe larg intervențiile diagnostice și chirurgicale histeroscopice. Histeroscopia operatorie este metoda de elecție pentru tratamentul polipozei endometrului, miomului submucos, rezecția septurilor și sinechiilor intrauterine, ablația endometrului.

Vom remarca numărul impunător de intervenții chirurgicale la pacientele cu prolapsul organelor genitale și incontinență de urină. Am apreciat tactica deosebită de conduită chirurgicală a acestor maladii. Astfel, colegii din Germania efectuează preponderent histerectomia prin abord transvaginal cu colposacropezie sau colposacrosinopexie ulterioară. În funcție de tipul incontinenței urinare, se pot efectua colpoplasta anterioară a vaginului, colposuspensia după Burch, se aplică diverse proceduri „sling” cu invazivitate

minimă (TVT, IVS). Aceste intervenții chirurgicale pot fi implementate și în secțiile de ginecologie operatorie din Republica Moldova, sporind astfel calitatea asistenței medicale la ginecopatele cu prolaps vaginal și incontinență urinară.

Nu este de neglijat nici faptul că în Clinica la care ne referim se efectuează un număr mare de operații unice în domeniile mamologiei și oncoginecologiei, care sunt indispensabile în practica ginecologică din clinicile germane.

Generalizând importanța vizitei efectuate de noi în Clinica universitară din Greifswald, menționăm în primul rând experiența prețioasă acumulată, conștientizarea necesității absolute de lărgire a cunoștințelor teoretice și, în special, practice ale medicilor din Republica Moldova cu privire la metodele de diagnostic și tratament avansate aplicate de colegii din străinătate. Pe parcursul stagiilor specialiștii moldoveni pot cunoaște standardele mondiale, principiile noi de examinare și tratament, se pot familiariza cu posibilitățile tehnice ale medicinei contemporane, însuși de la colegii de peste hotare experiențe valoroase și încerca implementarea acestora în clinicile din Moldova.

Colaborarea cu Clinica universitară din Greifswald poate fi continuată, derivând în câteva proiecte comune, a căror eventualitate și oportunitate a fost discutată pe parcursul vizitei cu partea germană:

1. Perfecționarea uroginecologiei în RM;
2. Dezvoltarea metodelor endoscopice de tratament în ginecologia operatorie;
3. Implementarea histeroscopiei diagnostice ca „standard de aur” în examinarea pacientelor cu infertilitate, procese hiperplastice ale uterului;
4. Implementarea acordului informat pentru fiecare tip de intervenții chirurgicale obstetrical-gineco-



Echipamentul unei săli de travaliu

logice în practica medicală din Republica Moldova, luând ca bază formele și standardele deja existente în Germania;

5. Efectuarea de studii științifice și clinice comune;

6. Schimbul de experiență în domeniul tehnologiilor reproductive asistate : FIV, ICSI.

Pe parcursul colaborării între universități a fost elaborat un proiect comun „Dezvoltarea ginecologiei, obstetricii și chirurgiei neonatale și pediatrie în Republica Moldova” între Clinica Obstetrică și Ginecologie a Universității din Greifswald și Catedrele de Obstetrică și Ginecologie FECMF și Chirurgie pediatrică a USMF „Nicolae Testemițanu”. Începutul acestui proiect a fost marcat printr-o ședință de lucru

la care au participat directorul Clinicii de Obstetrică și Ginecologie din Greifswald - profesorul M. Zygmunt, vice-directorul – profesorul A.Mustea; prorectorul Relații Internaționale a USMF „Nicolae Testemițanu” V.Chicu; șefa catedrei Obstetrică și Ginecologie FECMF – profesor O. Cernețchi; șefa catedrei Chirurgie Pediatrică – academician E.Gudumac, șeful Centrului de Perinatologie prof. P.Stratulat.

La această ședință au fost discutate principalele obiective și sarcini, termenele și modul de realizare a scopurilor propuse în cadrul Proiectului. Acest Proiect a fost aprobat și finanțat de fundația Robert Bosch Stiftung.

Sergiu Gladun, Dr. med., conferențiar

Irina Sagaidac, medic rezident

**RESULTS OF THE WORKING VISIT TO
THE CLINIC “ERNST-MORITZ-ARNDT UNI-
VERSITY” IN GREIFSWALD.**