



Guvernul Republicii Moldova  
Ministerul Sănătății



Asociația de  
Medicină Perinatală  
din Republica Moldova



Universitatea „Gr. T. Popa”  
Iași, România



Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
“Nicolae Testemițanu”



Maternitatea Cuza Voda,  
Iași, România



IMSP Institutul Mamei  
și Copilului



CONFERINȚA INTERNAȚIONALĂ  
ZILELE NEONATOLOGIEI MOLDAVE

ediția a **XI**-a

cu tematica

# "ACTUALITĂȚI ÎN NEONATOLOGIE"

Republica Moldova, Chișinău  
14.06.2018 – 16.06.2018

*Sponsor de aur*



*Sponsor de argint*

**Similac**

*Sponsori de bronz*



**SODIMED**

*Sponsori*



**BIODERMA**  
LABORATOIRE DERMATOLOGIQUE



# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ

# PERINATOLOGY BULLETIN

JOURNAL OF RESEARCH AND PRACTICE

Revistă științifico-practică  
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## CUPRINS

## CONTENTS

### ARTICOLE ORIGINALE

- Criveanscaia Larisa, Rusu Liuba**  
LEZIUNILE PULMONARE CAUZATE DE ASOCIEREA INFECȚIEI  
PERINATALE ȘI VENTILAȚIA MECANICĂ DE DURATĂ LA NOU-  
NĂSCUȚII PREMATUREI 5
- Maria Livia Ognean, Oana Boantă, Corina Zgârcea, Raluca Dumitra**  
NOU-NĂSCUTUL DIN MAMĂ CU DIABET – PROGNOSTIC PE  
TERMEN SCURT 8
- Victoria Sisoev, Ala Curteanu, Larisa Criveanscaia**  
PERSISTENȚA DUCTULUI ARTERIAL LA COPIII CU GREUTATE  
FOARTE MICĂ LA NAȘTERE, DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI  
IMPACTUL ASUPRA MORBIDITĂȚII NEONATALE 18
- Criveanscaia Larisa**  
MODIFICĂRILE GAZELOR SANGVINE ÎN FUNCȚIE DE METODA  
SUPPORTULUI RESPIRATOR LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR 23
- Mihai Stratulat**  
FACTORII DE RISC SOCIALI ÎN EVOLUȚIA COPILOR PREMATUREI  
CU RISC ÎN DEZVOLTAREA SECHELELOR NEUROLOGICE 32
- Criveanscaia Larisa, Rusu Liuba**  
IMPACTUL CORIOAMNIONITEI ASUPRA NOU-NĂSCUTULUI  
PREMATUR 39
- Carolina Calugăreanu, Ala Curteanu**  
IMPACTUL INFECȚIEI ASUPRA MORTALITĂȚII, MORBIDITĂȚII  
ȘI DIZABILITĂȚII LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR 45
- Marcela Șoitu**  
ABORDAREA TERAPEUTICĂ A MALFORMAȚIILOR CARDIACE  
CONGENITALE CU DEBUT NEONATAL 50
- Larisa Criveanscaia, Elena Duminik**  
IMPACTUL HIPOTERMIEI TERAPEUTICE ASUPRA EVOLUȚIEI  
COPILOR CU ENCEFALOPATIE HIPOXICO-ISCHERICĂ 55
- Bursacovscaia Natalia**  
REDUCEREA INTENSITĂȚII MIȘCĂRIILOR FETALE CA UN  
CRITERIU STĂRII INTRAUTERINE A LUI 59
- Chiril Grecu, Ala Burlacu, Ludmila Ețco, Igor Opalco, Valeriu Padure**  
FACTORII OBSTETRICALI DE RISC AI MORTINATALITĂȚII 64
- Irina Cuțitari, Ana Mișina, Natalia Rotaru**  
ABORDAREA RADIOLOGICĂ ÎN DIAGNOSTICUL SEPTULUI  
VAGINAL TRANSVERSAL COMPLET 70
- Iu. Carauș**  
MORTALITATEA PERINATALĂ ÎN OPERAȚIA CEZARIANĂ 77

### ORIGINAL ARTICLES

- Criveanscaia Larisa, Rusu Liuba**  
PULMONARY DAMAGE CAUSED BY BOTH PERINATAL  
INFECTION AND LONG TERM MECHANICAL VENTILATION  
ON PREMATURES 5
- Maria Livia Ognean, Oana Boanta, Corina Zgarcea, Raluca Dumitra**  
NEWBORN FROM MOTHER WITH DIABETES MELLITUS -  
SHORT TERM PROGNOSTIC 8
- Victoria Sisoev, Ala Curteanu, Larisa Criveanscaia**  
PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN NEONATES WITH VERY  
LOW GROWTH WEIGHT, EARLY DIAGNOSIS AND THE IMPACT  
ON NEONATAL MORBIDITY 18
- Criveanscaia Larisa**  
BLOOD GASES CHANGES DEPENDING ON RESPIRATORY  
SUPPORT IN PREMATURE NEWBORNS 23
- Mihai Stratulat**  
SOCIAL RISK FACTORS IN THE EVOLUTION OF PRETERM  
BABIES WITH RISK FOR NEUROLOGICAL SEQUELAE 32
- Criveanscaia Larisa, Rusu Liuba**  
THE IMPACT OF CHORIOAMNIONITIS ON THE PREMATURE  
NEWBORN 39
- Carolina Calugareanu, Ala Curteanu**  
IMPACT OF INFECTION ON MORTALITY, MORBIDITY AND  
DISSABILITY IN PREMATURE NEWBORN 45
- Marcela Shoitu**  
THERAPEUTIC APPROACH OF CONGENITAL HEART DISEASES  
WITH NEONATAL CLINICAL ONSET 50
- Larisa Criveanscaia, Elena Duminik**  
THE IMPACT OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA ON THE  
EVOLUTION OF NEWBORNS WITH HYPOXIC-ISCHEMIC  
ENCEPHALOPATHY 55
- Bursacovscaia Natalia**  
DECREASED FETAL MOVEMENTS AS ONE OF THE CRITERIA  
OF ITS INTRAUTERINE STATE 59
- Chiril Grecu, Ala Burlacu, Ludmila Ețco, Igor Opalco, Valeriu Padure**  
OBSTETRIC RISK FACTORS OF STILLBIRTH 64
- Irina Cuțitari, Ana Mishina, Natalia Rotaru.**  
RADIOLOGICAL APPROACH IN DIAGNOSIS OF THE  
COMPLETE TRANSVERSE VAGINAL SEPTUM 70
- Iu. Carauș**  
PERINATAL MORTALITY IN CESARIAN SECTIONS 77

## CAZ CLINIC

**Marcela Șoitu, Ana Panfil.**  
80 COARCTAȚIA DE AORTĂ LA NOU-NĂSCUT

**Marcela Șoitu, Doina Motelică.**  
83 TAHICARDIA SUPRAVENTRICULARĂ PAROXISTICĂ LA UN NOU-NĂSCUT PE FON DE RABDOMIOM CARDIAC MULTIPLU.

**Larisa Crivceansaia, Victoria Tofan.**  
87 TERATOM INTRAPERICARDIC LA NOU-NĂSCUT

**Liudmila Pinzari, Galina Brînzaniuc.**  
90 CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ NEONATALĂ ÎN ASOCIERE CU ALTE MANIFESTĂRI CLINICE

**Larisa Crivceansaia, Liudmila Pinzari, Rodica Cazacu.**  
93 DIABET ZAHARAT NEONATAL

**Liudmila Pinzari, Elena Brăilă, Ana Borisova.**  
96 HIPOTONIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ

**Liudmila Pinzari, Victoria Prisăcaru, Elena Braila.**  
99 MENINGOCOCCEMIA LA COPIL DE VÎRSTA NEONATALĂ

**Liudmila Pinzari, Victoria Prisăcaru, Galina Brînzaniuc.**  
103 SINDROMUL EDWARDS

## REVIUL LITERATURII

**Crivceansaia Larisa, Liuba Rusu, Motelică Doina.**  
108 EFECTUL PROTECTIV AL LICHIDULUI AMNIOTIC CONTRA ENTEROCOLITEI ULCERONECROTICE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURI – REVISTA LITERATURII DE SPECIALITATE

**Alina Alsatou.**  
118 MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA NOU-NĂSCUȚILOR ÎN DIFERITE PATOLOGII ALE CORDONULUI OMBILICAL

## ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

**Anatolie Cotelnic, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga.**  
125 ANESTEZIA SPINALĂ ÎN OPERAȚIILE OBSTETRICALE ȘI GINECOLOGICE

**Cotelnic Anatolie, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga.**  
128 ANESTEZIA GRAVIDEI CU MALFORMAȚIA ARNOLD-CHIARI

## TEZE

## INFORMAȚII

## CLINICAL LECTURES

**Marcela Șoitu, Ana Panfil.**  
80 AORTIC COARCTATION IN A NEW BORN

**Marcela Șoitu, Doina Motelică.**  
83 PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA ASSOCIATED TO MULTIPLE CARDIAC RHABDOMYOMA IN A NEWBORN

**Larisa Crivceansaia, Victoria Tofan.**  
87 INTRAPERICARDIAL TERATOMA IN A NEWBORN

**Liudmila Pinzari, Galina Brînzaniuc.**  
90 NEONATAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN ASSOCIATION WITH OTHER CLINICAL MANIFESTATION

**Larisa Crivceansaia, Liudmila Pinzari, Rodica Cazacu.**  
93 NEONATAL DIABETES MELLITUS

**Liudmila Pinzari, Elena Braila, Ana Borisova.**  
96 CONGENITAL MUSCULAR HYPOTONIA

**Liudmila Pinzari, Victoria Prisăcaru, Elena Braila.**  
99 MENINGOCOCCEMIA TO CHILD OF NEONATAL PERIOD

**Liudmila Pinzari, Victoria Prisăcaru, Galina Brînzaniuc.**  
103 SYNDROME EDWARDS

## LITERATURE REVIEW

**Crivceansaia Larisa, Liuba Rusu, Motelică Doina.**  
108 THE PROTECTIVE EFFECT OF AMNIOTIC FLUID AGAINST ULCERO-NECROTIC ENTEROCOLITIS IN PREMATURE NEWBORNS - THE LITERATURE OF SPECIALTY LITERATURE

**Alina Alsatou.**  
118 MORBIDITY AND MORTALITY OF NEWBORNS IN VARIOUS PATHOLOGIES OF THE UMBILICAL CORD

## HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

**Anatolie Cotelnic, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga.**  
125 SPINAL ANESTHESIA IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL OPERATIONS

**Cotelnic Anatolie, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga.**  
128 ANESTHESIA OF PREGNANT WOMEN WITH ARNOLD-CHIARI MALFORMATION

## TEZE

## THE INFORMATION

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

### EDITORIAL BOARD

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

### MEMBERS PROFESSOR

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

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

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



Crivceanscaia Larisa, Rusu Liuba  
**LEZIUNILE PULMONARE CAUZATE DE ASOCIEREA INFECȚIEI PERINATALE ȘI  
VENTILAȚIA MECANICĂ DE DURATĂ LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE**

IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

**SUMMARY**

**PULMONARY DAMAGE CAUSED BY BOTH PERINATAL INFECTION AND LONG TERM  
MECHANICAL VENTILATION ON PREMATURES**

*This study, evaluated the hypothesis that chorioamnionitis promotes chronic lung disease (CLD) and interacts with other risk factors for CLD, including mechanical ventilation and neonatal infection. Study is based on 470 premature, born in IMSP IMC, in years 2016-2017, at  $\leq 34$  weeks gestational age. Newborns were divided into 2 groups: 1<sup>st</sup> – newborns requiring  $< 7$  days of mechanical ventilation, and 2<sup>nd</sup> – newborns requiring  $> 7$  days of mechanical ventilation. The results of the study revealed a decreased CLD risk associated with histological chorioamnionitis and increased risk associated with mechanical ventilation  $> 7$  days and culture-documented sepsis. Newborns are at greatest risk for CLD when they are exposed to both chorioamnionitis and either mechanical ventilation  $> 7$  days or neonatal infection.*

**REZUMAT**

*Acest studiu a evaluat ipoteza că corioamnionita promovează DBP și interacționează cu alți factori de risc pentru DBP, inclusiv ventilația mecanică și infecția neonatală. În studiu au fost incluși 470 copii care s-au născut la clinica IMSP IMC, în anii 2016-2017, cu termen de gestație mai mic de 34 săptămâni. Copiii au fost grupați în 2 grupe – 1 grup a inclus nou-născuții care au necesitat ventilație mecanică până la 7 zile, grupul 2 – nou-născuți care au necesitat mai mult de 7 zile de aflare la ventilație mecanică. Rezultatele studiului au arătat o asociere mai mică a DBP cu corioamnionita histologică și o corelație mai mare cu aflarea la ventilație mecanică  $\geq 7$  zile și cu sepsisul confirmat prin hemocultură. Copiii au un risc mai mare de DBP atunci când sunt expuși atât la corioamnionită cât și la ventilația mecanică de durată, sau sepsis neonatal. Studiul a arătat că ventilația mecanică de durată sau infecția neonatală crește riscul de DBP la copiii prematuri supraviețuitori și acești 2 factori interacționează cu infecția antenatală pentru majorarea acestui risc.*

Este acceptată unanim opinia că nașterile premature, în special până la 34 s.g. se asociază cu prezența corioamnionitei [1]. Prin urmare se poate de considerat că corioamnionita poate avea caracter recidivant. Goldenberrg și lab. [2], într-o publicație dedicată corioamnionitei, ajung la concluzia că, posibil, unele femei până la graviditate au avut endometrită, care pe parcursul sarcinii a evoluat într-o formă latentă cronică de corioamnionită. Corioamnionita latentă cronică, asociată cu prematuritatea poate apărea ca rezultat al interacțiunii factorilor de mediu și caracteristicilor genetice imunomodulatorii ale mamei și fătului. Scopul următoarelor studii este de a stabili un diagnostic diferențial și de a aprecia ce-l face pe pacient receptiv la acțiunea corioamnionitei.

Studiile clinice ce demonstrează corelația dintre corioamnionită și DBP conduc la ideea că corioamnionita poate influența semnificativ asupra leziunilor pulmonare, care mai apoi vor duce la dezvoltarea DBP.

Aproximativ 20% din nou-născuții cu GFMN și GEMN pot manifesta semne de afectare pulmonară cronică la 36 săptămâni (postmenstrual) [3]. Prezența DBP este influențată atât de factori antenatali cât și postnatali [4,5]. Infecția și inflamația antenatală reduc riscul de deficit de surfactant [6,7], probabil prin explozia cortisolului fetal [6-9]. Reducerea semnelor de suferință respiratorie poate fi corelată cu reducerea riscului de DBP. Cu toate acestea, markerii infecției antenatale [10-13] sunt asociați cu risc crescut de DBP în rândul nou-născuților prematuri. Infecția neonatală, inclusiv sepsisul și pneumonia, de asemenea sunt factori de risc pentru DBP. Cauza leziunilor pulmonare atât în infecția antenatală cât și postnatală, se consideră a fi citochinele proinflamatorii [14-17]. Aceste citochine pot fi produse de către macrofage în plămâni sau căile aeriene, sau transportate în pulmoni prin intermediul circulației pulmonare.

Inițial ventilația mecanică ca factor de risc pentru DBP a fost descoperită de către Northway ș.a. [17].

Creșterea presiunii intrapulmonare și leziunile tisulare cauzate de barotraumă și toxicitatea oxigenului conduc la eliberarea mediatorilor proinflamatori care sunt asociați cu dezvoltarea DBP. Prin urmare, ventilația mecanică de asemenea poate contribui la inflamația pulmonară.

Noi am evaluat contribuția relativă a infecției ante- și postnatale și a ventilației mecanice în declanșarea DBP. În acest articol am rezumat efectele corioamnionitei, duratei de aflare la ventilație mecanică și sepsisului postnatal asupra dezvoltării DBP la nou-născuții prematuri cu greutate foarte mică și extrem de mică la naștere.

### Rezultate și discuții

Analiza univariabilă a demonstrat că corioamnionita histologic este asociată cu risc scăzut de DBP,

în timp ce ventilația mecanică  $\geq 7$  zile împreună cu sepsisul postnatal au fost asociați cu risc crescut. Corioamnionita histologică a fost asociată cu durata între ruptura membranelor fetale și travaliu  $\geq 1$  h, inițierea prematură a travaliului și cultura pozitivă pentru *Ureaplasma*, la acei copii la care au fost colectate hemoculturile. Corioamnionita se depistează mai rar la primipare, la mamele care au urmat tratament de fertilizare și la cele care au fost supuse operației cezariene.

În studiul nostru au fost incluși 470 nou-născuți cu termenul de gestație mai mic de 34 săptămâni. Dintre aceștia, 31.3% (147 nou-născuți) au avut confirmată infecția corioamniotică. Incidența corioamnionitei a scăzut nesemnificativ în anul 2017 vs 2016 (31,2% vs 31.4%).

Tabelul 1.

#### Incidența corioamnionitei la nou-născuții prematuri $\leq 34$ s.g. născuți la IMSP IMC în perioada 2016-2017.

	2016 (191 nou-născuți)		2017 (279 nou-născuți)		Total (470 nou-născuți)	
	Corioamnionita stabilită histologic	60	31.4%	87	31,2%	147
Fără corioamnionită	131	68.6%	192	68.9%	323	68.7%
Total	100%					

Sepsisul postnatal, corioamnionita și ventilația mecanică mai mult de 7 zile se pare să poseze efect combinat asupra riscului DBP. Stratificarea populației după corioamnionită, durata de ventilare  $\geq 7$  zile și sepsisul postnatal au manifestat cea mai înaltă rată de DBP în rândul copiilor care au fost expuși concomitent la aceste 3 nosologii. Cel mai mare risc îl prezintă însă expunerea la 2 din acești 3 factori: durata de ventilare  $\geq 7$  zile și sepsisul postnatal. Corelația între corioamnionită și DBP este mai slabă în cazul sepsisului cu lipsa culturii pozitive sau cu infecție clinică suspectă. Rata cea mai mică de DBP se întâlnește la copiii cu o durată mai mică de 7 zile a ventilației mecanice sau cei care au manifestat corioamnionită, dar nu au dezvoltat sepsis postnatal.

Putem observa că din totalul copiilor care au avut corioamnionită și s-au aflat la ventilație mecanică mai mult de 7 zile, 5 copii (55%) au dezvoltat DBP, în comparație cu cei 22% care s-au aflat la ventilație mecanică mai puțin de 7 zile ( $p < 0.05$ ). În cazul în care nou-născuții au manifestat sepsis în perioada neonatală, riscul de DBP a fost mai mare la nou-născuții care a fost asociată corioamnionita. La nou-născuții care au avut corioamnionită, dar nu au manifestat sepsis neonatal rata DBP este de 22.2% vs 33.3% la nou-născuții la care s-a stabilit sepsis neonatal în baza tabloului clinic și 44.4% în baza culturii pozitive ( $p < 0.01$ ). Aceste rezultate susțin ipoteza că riscul DBP crește la asocierea corioamnionitei cu infecția neonatală generalizată, în special dacă este confirmată prin hemocultură. Efectul lezional asupra

pulmonilor imaturi este influențat negativ de către aflarea la ventilație mecanică de durată.

Tabelul 2.

#### Incidența DBP în dependență de prezența /lipsa corioamnionitei, de durata ventilației mecanice și de sepsisul neonatal

	Corioamnionita		DBP		p	
	Nr.	%	Nr.	%		
Total	147	100	9	100		
Durata de VM						
< 7 zile	10	7%	CoA+	2	22%	<0.05
			CoA-	1	11%	
$\geq 7$ zile	19	13%	CoA+	5	55%	
			CoA-	1	11%	
Sepsis neonatal						
Culturi pozitive	39	26,3%	4	44,4%	<0.01	
Diagnostic clinic	16	11%	3	33,3%		
Absent	92	63%	2	22,2 %		

**Concluzii:** În rezultatul studiului s-a ajuns la concluzia că ventilația mecanică de durată sau infecția neonatală crește riscul de DBP la copiii prematuri supraviețuitori și acești 2 factori interacționează cu infecția antenatală făcând să sporească acest risc.

## Bibliografie

1. Wenstrom, K. D., Andrews, W. W., Hauth, J. C., Goldenberg, R. L., DuBard, M. B., & Cliver, S. P. (1998). Elevated second-trimester amniotic fluid interleukin-6 levels predict preterm delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 178(3), 546–550.
2. Gonzalez, A., Sosenko, I. R. S., Chandar, J., Hummler, H., Claire, N., & Bancalari, E. (1996). Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *Journal of Pediatrics*, 128(4), 470–478.
3. Hack, M., Horbar, J. D., Malloy, M. H., Tyson, J. E., Wright, E., & Wright, L. (1991). Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics*, 87(5), 587–597.
4. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46:641-3.
5. Jobe AH, Ikegami M. Lung development and function in preterm infants in the surfactant treatment era. (2000). *Ann Rev Physiol*, 62:825-46.
6. Watterberg, K. L., Scott, S. M., & Naeye, R. L. (1997). Chorioamnionitis, cortisol, and acute lung disease in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 99(2), E61–E65.
7. Peltoniemi, O. M., Lano, A., Yliherva, A., Kari, M. A., & Hallman, M. (2016). Randomised trial of early neonatal hydrocortisone demonstrates potential undesired effects on neurodevelopment at preschool age. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*,
8. Jefferies, A. L. (2012). Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatrics & Child Health*, 17(10), 573–574.
9. Aucott, S. W., Watterberg, K. L., Shaffer, M. L., & Donohue, P. K. (2010). Early cortisol values and long-term outcomes in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology: Official Journal of the California Perinatal Association*, 30(7), 484–488.
10. Jung, E. Y., Park, K. H., Han, B. R., Cho, S. H., Yoo, H. N., & Lee, J. (2017). Amniotic fluid infection, cytokine levels, and mortality and adverse pulmonary, intestinal, and neurologic outcomes in infants at 32 weeks' gestation or less. *Journal of Korean Medical Science*, 32(3), 480–487. <https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.3.480>
11. Matsuda T, Nakajima T, Hattori S, Hanatani K, Fukazawa Y, Kobayashi K, et al. Necrotizing funisitis: clinical significance and association with chronic lung disease in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1402-7.
12. Watterberg, K. L., Demers, L. M., Scott, S. M., & Murphy, S. (1996). Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics*, 97(2), 210–215.
13. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$ , and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:825-30.
14. Lyon A. Chronic lung disease of prematurity: the role of intra-uterine infection. *Eur J Pediatr* 2000; 159:798-802.
15. Speer CP. Inflammatory mechanisms in neonatal chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 1999; 158(1 Suppl):S18-22.
16. Vigneswaran R. Infection and preterm birth: evidence of a common causal relationship with bronchopulmonary dysplasia and cerebral palsy. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:293-6.
17. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967; 276:357-68.

Maria Livia Ognean<sup>1,2</sup>, Oana Boantă<sup>2</sup>, Corina Zgârcea<sup>2</sup>, Raluca Dumitra<sup>2</sup>  
NOU-NĂSCUTUL DIN MAMĂ CU DIABET – PROGNOSTIC PE TERMEN SCURT

<sup>1</sup>Facultatea de Medicină, Universitatea Lucian Blaga Sibiu

<sup>2</sup>Clinica Neonatologie, Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

SUMMARY

NEWBORN FROM MOTHER WITH DIABETES MELLITUS - SHORT TERM PROGNOSTIC

**Key words:** maternal diabetes mellitus, infant of a diabetic mother, neonatal hypoglycemia, respiratory distress, prematurity.

**Introduction:** Diabetes mellitus has an increased incidence in the latest years, frequently complicating pregnancy course and the short and long term neonatal outcome.

**Aim:** Evaluation of the short term prognosis of the infant of the diabetic mother (IDM) and of the impact of hypoglycemia on the neonatal outcome.

**Material and methods:** Epidemiological, clinical data and laboratory investigations of the IDMs admitted to Neonatology Dept. of the Clinical County Emergency Hospital Sibiu between January 1, 2015 and December 31, 2017 were retrospectively analyzed. Comparisons were performed between IDMs with and without hypoglycemia. Statistical analysis was done using SPSS for Windows,  $p$  being considered statistically significant if  $<0,05$ .

**Results:** The study group comprised 108 IDMs, 13 born in 2015, 43 in 2016, and 52 in 2017 (significant increase of the prevalence,  $p=0.030$ ), weighting between 760 and 5450 g, and with gestational ages (GA) between (VG) 24-42 weeks. 13 infants were classified as small for GA (12%), 52 were large for GA (48%), 27 infants were prematurely delivered, 8 infants being delivered from twin pregnancies. 78 IDMs (72.2%) were delivered by cesarean section. Neonatal respiratory distress was diagnosed in 20 cases (18.5%) and maternal-fetal infections were found in 15 cases. 20 IDMs needed admission in the neonatal intensive care unit, 2 infants died. Early neonatal hypoglycemia was identified in 24 cases (22.2%), with mean blood sugar values of  $31.9\pm 6.4$  mg/dL, and correction of hypoglycemia in  $5.3\pm 6.4$  hours. Hypoglycemia was observed mainly after pregestational diabetes, insulin-dependent diabetes, in infants delivered by cesarean section, small for GA, and with respiratory distress ( $p>0.05$ ). Intense jaundice, needing phototherapy, was seen significantly more often in IDMs with hypoglycemia ( $p<0.001$ ; OR 3.44[1.66-7.14]). Early neonatal hypoglycemia significantly increased the admission rate in the neonatal intensive care unit.

**Conclusions:** Infants of diabetic mothers continue to present an increased rate of postnatal complications, many of them with possible impact on neurodevelopment.

REZUMAT

**Cuvinte cheie:** diabet zaharat matern, nou-născut din mamă cu diabet, hipoglicemie neonatală, suferință respiratorie, prematuritate.

**Introducere:** Diabetul zaharat are o incidență în creștere în ultimii ani complicând frecvent evoluția sarcinii și prognosticul neonatal pe termen scurt și lung.

**Scop:** Evaluarea prognosticului pe termen scurt al nou-născutului din mamă cu diabet zaharat și a impactului hipoglicemiei asupra prognosticului neonatal.

**Material și metodă:** Au fost analizate retrospectiv datele epidemiologice, clinice și investigațiile paraclinice ale nou-născuților din mamă cu diabet îngrijiți în Clinica Neonatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu între 1 ianuarie 2015 – 31 decembrie 2017. Au fost efectuate comparații între nou-născuții din mamă cu diabet cu și fără hipoglicemie. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS for Windows 10.0,  $p$  fiind statistic semnificativ la valori  $<0,05$ .

**Rezultate:** În lotul de studiu au fost incluși 108 nou-născuți din mame cu diabet, 13 născuți în 2015, 43 în 2016 și 52 în 2017 (creștere semnificativă a prevalenței,  $p=0.030$ ), cu greutatea între 760 și 5450 g și vârste de gestație (VG) de 24-42 săptămâni. 13 nou-născuți au fost clasificați drept mici pentru VG (12%), 52 au avut greutate mare pentru VG (48%), 27 au fost prematuri, 8 au provenit din sarcini gemelare (7,4%). 78 copii (72,2%) s-au născut prin operație cezariană. Detresa respiratorie neonatală a fost semnalată în 20 de cazuri (18,5%) iar infecții materno-fetale în 15 cazuri. 20 de nou-născuți au avut nevoie de îngrijiri în terapia intensivă neonatală, 2 au decedat. Hipoglicemia a fost



semnalată precoce în 24 de cazuri (22,2%), valorile glicemiei fiind de  $31,9 \pm 6,4$  mg/dL, hipoglicemia fiind corectată în  $5,3 \pm 6,4$  ore. Hipoglicemia a fost observată mai des la nou-născuții din mame cu diabet pregestațional sau insulinodependent, la cei extrași prin operație cezariană, mici pentru VG sau cu suferință respiratorie ( $p > 0,05$ ). Icterul intens, necesitând fototerapie s-a atestat semnificativ mai des la nou-născuții cu hipoglicemie ( $p < 0,001$ ; OR 3,44 [1,66-7,14]). Prezența precoce a hipoglicemiei a crescut semnificativ rata de internare în terapia intensivă neonatală.

**Concluzii:** Nou-născuții din mamă cu diabet continuă să prezinte o incidență crescută a complicațiilor postnatale, multe cu posibil impact asupra dezvoltării, mai ales a celei neurologice.

**Introducere.** Sub denumirea de diabetul zaharat sunt grupate afecțiuni metabolice moștenite sau dobândite ce au în comun hiperglicemia secundară unor deficite de secreție sau/și acțiune ale insulinei<sup>[1]</sup>. Organizația Mondială a Sănătății a prezis, în condițiile creșterii incidenței obezității la toate grupele de vârstă, o creștere a prevalenței diabetului cu 35% între 1995 și 2025, inclusiv a diabetului zaharat matern<sup>[2,3]</sup>.

Diabetul zaharat este cea mai frecventă boală cronică care complică sarcina<sup>[4,5]</sup>, afectând 1-14% din totalul sarcinilor<sup>[5,6]</sup>. Cifrele citate în literatură legat de prevalența tipurilor de diabet zaharat în sarcină sunt foarte variabile, diabetul zaharat gestațional predominând, cu prevalențe între 79 și 90% în timp ce diabetul pregestațional are o prevalență de 1-2%<sup>[5-10]</sup>. Prevalența crescută a diabetului zaharat în general și a diabetului zaharat de tip 2 în mod special la gravide se datorează și vârstei înaintate la momentul reproducerii<sup>[11-13]</sup>. Raportul dintre diabetul zaharat de tip 1 și 2 la gravide reflectă proporția tipurilor de diabet într-o populație specifică<sup>[9]</sup>.

Cea mai frecvent utilizată clasificare a diabetului în practică a fost clasificarea White<sup>[14]</sup>, o clasificare standardizată în funcție de vârsta la debut, durata de evoluție, prezența vasculopatiei, clasificare corelată cu prognosticul dar considerată depășită de către unii autori<sup>[15]</sup>. În prezent, este folosită din ce în ce mai mult clasificarea propusă de Cormier et al<sup>[16]</sup>:

a) diabet zaharat de tip 1 (secundar distrugerii celulelor beta pancreatice, de obicei cu deficit absolut de insulină):

- fără complicații vasculare

- cu complicații vasculare: nefropatie, retinopatie, hipertensiune arterială, boală cardiacă aterosclerotică, transplant

b) diabet zaharat de tip 2 (secundar secreției inadecvate de insulină în condiții de rezistență crescută la insulină)

- fără complicații vasculare

- cu complicații vasculare: nefropatie, retinopatie, hipertensiune arterială, boală cardiacă aterosclerotică, transplant

c) diabet zaharat gestațional (diagnosticat în trimestrul II sau III de sarcină)

d) alte tipuri de diabet zaharat precum formele genetice sau cele induse de droguri sau chimicale.

Diabetul zaharat gestațional este definit ca orice grad de intoleranță la glucoză cu debut sau recunoscut pentru prima dată în timpul sarcinii<sup>[17]</sup>. Organizația

Mondială a Sănătății (OMS) recomandă testul de toleranță orală la 75 mg glucoză drept test diagnostic principal atât în afara cât și pe durata sarcinii<sup>[18,19]</sup> și definește drept valori anormale valori de post  $\geq 7$  mmol/L ( $\geq 126$  mg/dL) și de  $\geq 7,8$  mmol/L ( $\geq 140$  mg/dL) la 2 ore<sup>[20]</sup>. Conform criteriilor International Association of the Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG)<sup>[21]</sup>, diabetul este definit în sarcină de următoarele valori ale testului de toleranță orală la 75 g glucoză: a) valori de post  $\geq 5,1$  mmol/L ( $\geq 92$  mg/dL); b) la 1 oră valori  $\geq 10$  mmol/L ( $\geq 180$  mg/dL); c) la 2 ore valori  $\geq 8,5$  mmol/L ( $\geq 153$  mg/dL). Atât criteriile OMS cât și cele ale IADPSG se corelează bine cu prognosticul advers matern și perinatal<sup>[17]</sup>.

Managementul diabetului în sarcină este diferit în funcție de tipul acestuia – preexistent sau asociat sarcinii, insulinodependent sau independent. Prognosticul mamei, sarcinii și produsului de concepție depind de momentul debutului diabetului matern, de durata de evoluție și severitatea bolii, mai ales de prezența și severitatea complicațiilor diabetului<sup>[5,22,23]</sup>. În general, diabetul gestațional se asociază cu risc redus de complicații în timp ce diabetul cu complicații renale, cardiace sau retiniene se asociază cu risc maxim de complicații<sup>[5]</sup>. Teratogenitatea indusă de hiperglicemie este întâlnită aproape exclusiv în cazul diabetului matern pregestațional<sup>[5,24]</sup>. Prematuritatea afectează aproximativ o treime din sarcinile complicate cu diabet<sup>[23]</sup>.

Embriopatia diabetică este un spectru de anomalii congenitale sau disrupții congenitale și complicații fetale și neonatale care apar în contextul diabetului zaharat matern, inclusiv avortul spontan<sup>[5,24,25]</sup>. Cauza principală este hiperglicemia maternă în primul trimestru de sarcină care are efect teratogen major<sup>[26-29]</sup>. Un bun control al glicemiei pe durata sarcinii scade riscul malformațiilor congenitale la nivel aproape similar celui din populația generală<sup>[5,25,30,31]</sup>. Factori de risc asociați ai embriopatiei diabetice sunt obezitatea și vârsta maternă avansată<sup>[25]</sup>. Riscul de anomalii congenitale este de 2-8 ori mai mare în cazul nou-născuților din mamă cu diabet zaharat<sup>[25,26,32,33]</sup>, Dolk și colab.<sup>[34]</sup> citând o prevalență de 23,9/1000 nașteri. Anomaliile congenitale sunt în număr mult mai rare în cazul diabetului zaharat gestațional<sup>[31,35]</sup>. În cazul diabetului preexistent sarcinii anomaliile congenitale cresc semnificativ riscul de deces<sup>[33,36,37]</sup>. La nou-născutul din mamă cu diabet zaharat au fost descrise toate tipurile de anomalii congenitale mai frecvente

find cele cardiovasculare și de sistem nervos central care reprezintă cam 2/3 din totalul acestor malformații<sup>[26,38,39]</sup>.

O altă consecință a hiperglicemiei materne (care determină hiperinsulinism fetal în trimestrele II și III de sarcină) este și fetopatia diabetică<sup>[5,9]</sup> manifestate prin apariția macrosomiei în cazul gravidelor cu diabet zaharat prost controlat după săptămâna 24 de sarcină. Un alt aspect al fetopatiei diabetice este hipoxemia fetală cronică cu multiple efecte: stimularea sintezei eritropoietinei (având ca și consecință apariția policitemiei)<sup>[5,40,41]</sup>, accentuarea secreției de catecolamine (consecința fiind hipertensiunea arterială și hipertrofia miocardului)<sup>[42,43]</sup>, alterări ale distribuției fierului<sup>[42]</sup>, acidoză metabolică și creșterea mortalității perinatale<sup>[42,44]</sup>.

Principalele consecințe ale diabetului matern sunt anomaliile congenitale (parte a embriofetopatiei diabetice), prematuritatea, asfizia perinatală, suferința respiratorie neonatală și complicațiile metabolice. În cazul nou-născutului din mamă cu diabet mortalitatea neonatală variază între 0,6-4,8%, fiind semnificativ crescută față de nou-născutul provenit din sarcină necomplicată cu diabet zaharat<sup>[45,46]</sup>, riscul de deces fiind de aproape 4 ori mai mare<sup>[47,48]</sup>. Aproximativ jumătate din nou-născuții din mamă cu diabet necesită internare în terapia intensivă neonatală<sup>[47]</sup>.

Datele din literatură arată, pe de o parte, că nou-născutul provenit din sarcină cu diabet bine controlat prezintă riscuri similare nou-născutului din sarcină fără diabet<sup>[5]</sup> dar, pe de altă parte copiii proveniți din sarcini cu diabet au risc crescut de deces și după perioada neonatală, în primele 3 luni de viață<sup>[49]</sup>. De asemenea, riscurile pe termen lung pot ține de complicații precum prematuritatea, restricție de creștere intrauterină sau prezența anomaliilor<sup>[5]</sup>. Din toate aceste motive nou-născutul din mamă cu diabet trebuie considerat un nou-născut cu risc pentru complicații atât imediat postnatal cât și pe termen lung.

**Scop.** Autorii și-au propus evaluarea prognosticului pe termen scurt al nou-născutului din mamă cu diabet zaharat și evaluarea impactului hipoglicemiei

asupra prognosticului neonatal în condițiile aplicării recomandărilor ghidului de diagnostic și tratament al hipoglicemiei neonatale, principalul factor de risc pentru prognostic neurologic nefavorabil în cazul acestor nou-născuți.

**Material și metodă.** Au fost analizate retrospectiv, din foile de observație, datele epidemiologice, clinice și investigațiile paraclinice ale tuturor nou-născuților din mamă cu diabet îngrijiți în Clinica Neonatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Sibiu în perioada 1 ianuarie 2015 - 31 decembrie 2017. De asemenea, au fost efectuate analize comparative ale acestor informații între nou-născuții din mamă cu diabet zaharat care au prezentat hipoglicemie și cei care nu au prezentat această complicație. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului SPSS for Windows 10.0, considerându-se p ca fiind statistic semnificativ la valori < 0,05 (interval de confidență CI 95%).

**Rezultate.** În perioada de studiu au fost îngrijiți în clinică 108 nou-născuți din mame cu diabet, 13 cazuri în 2015 (12%), 43 de cazuri în 2016 (40%) și 52 cazuri în 2017 (48%). Prevalența nou-născuților din mamă cu diabet zaharat a crescut semnificativ, de la un an la altul: 0,49% în 2015, 1,52% în 2016 și 1,71% în 2017 (p=0.030).

Nou-născuții din mamă cu diabet din studiu au prezentat greutate cuprinse între 760 și 5450 g și vârste de gestație de 24-42 săptămâni, distribuția pe grupe de greutate la naștere și grupe de vârste de gestație fiind prezentată în figurile 1 și 2. Conform datelor pbtinute, 50 din cei 108 nou-născuți au fost de sex feminin (46,3%) și doar 32 au provenit din mame cu domiciliul în mediu rural (29,6%). 25% din nou-născuții din lotul de studiu s-au născut prematur.

În funcție de indicele ponderal, 13 nou-născuți au fost clasificați drept mici pentru vârsta de gestație (12,03%), 52 au avut greutate mare pentru vârsta de gestație (48,14%) și 63 au avut greutate corespunzătoare vârstei de gestație. De asemenea, 8 nou-născuți au provenit din sarcini gemelare (7,40%) și 7 din sarcinile complicate cu diabet (din care una gemelară) au fost obținute prin fertilizare in vitro.

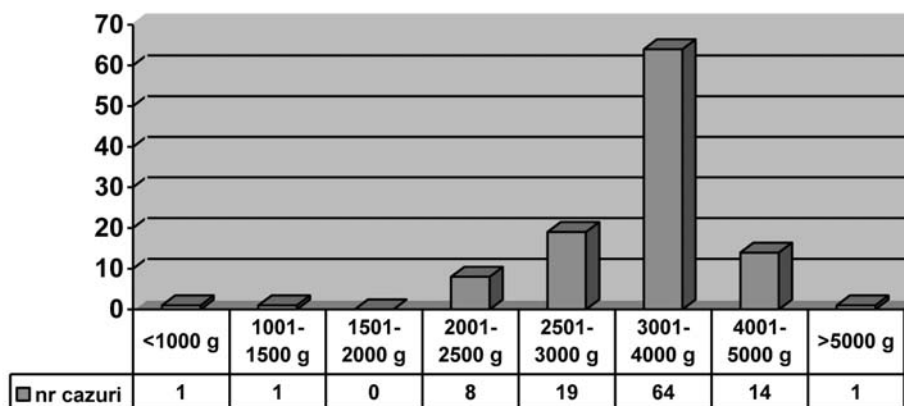


Fig. 1. Distribuția cazurilor în funcție de greutatea la naștere

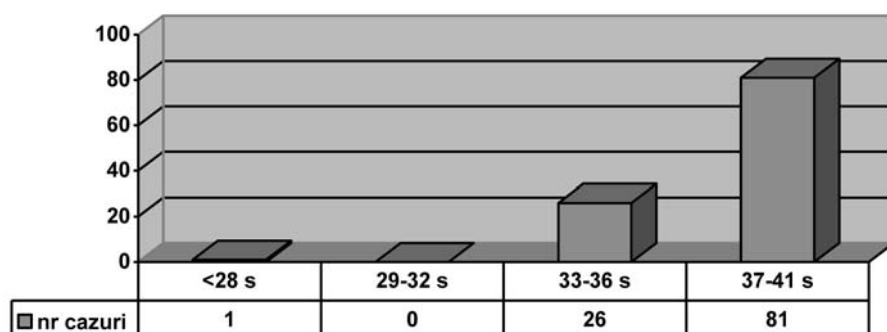


Fig. 2. Distribuția cazurilor în funcție de vârsta de gestație

Mamele nou-născuților din lotul de studiu au avut vârste cuprinse între 19 și 41 de ani (o singură mamă mai tânără de 20 de ani, 20 din mame cu vârste peste 36 ani – 33,33%), majoritatea având studii medii (31) sau superioare (71). 65 din mame (62,5%) au prezentat diverse patologii anterioare sarcinii (excepționând diabetul), cel mai adesea trombofilie (9 cazuri), afecțiuni ale tiroidei (9 cazuri) și obezitate (4 cazuri). De asemenea, în 95 din cazuri (91,34%) au fost semnalate complicații ale sarcinii, precum iminență de avort sau de naștere prematură (13 cazuri),

hipertensiune de sarcină (12 cazuri) și infecții de tract urinar (8 cazuri).

În ceea ce privește modul nașterii, 79 din cei 108 copii (73,14%) s-au născut prin operație cezariană, cele mai frecvente indicații pentru nașterea chirurgicală fiind cicatrice uterină postoperație cezariană (19 cazuri), diabetul matern (14 cazuri), trombofilie (10 cazuri), macrosomie (7 cazuri) și hipertensiune arterială (5 cazuri).

Principalele patologii semnalate pe durata spitalizării în cazul nou-născuților din mamă cu diabet sunt prezentate în figura 3.

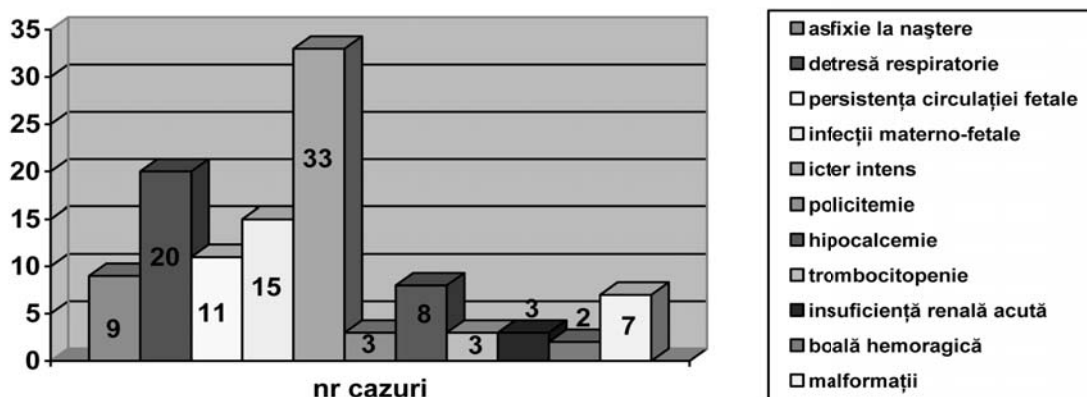


Fig. 3. Principalele patologii identificate la nou-născuții din mame cu diabet zaharat

Sindromul de detresă respiratorie neonatală a fost semnalat în 20 de cazuri (18,51%), 9 din nou-născuți necesitând suport respirator de tip CPAP (45%) și 4 fiind ventilați mecanic (20%). Infecții materno-fetale au fost diagnosticate în 15 cazuri (13,8%), 33 din nou-născuți au necesitat fototerapie pentru icter intens (în absența incompatibilității de grup sau Rh) (30,55%), hipocalcemia a fost identificată în 9 cazuri (8,33%), iar policitemia în 3 cazuri (2,8%). Din întreg lotul de studiu 20 de nou-născuți au avut nevoie de îngrijiri în terapia intensivă neonatală (18,5%) și 2 au decedat (1,85%, cauza principală de deces fiind prematuritatea și complicațiile sale). Malformațiile identificate, toate minore, au fost: defecte septale ventriculare (2 cazuri), hidronefroză congenitală (3 cazuri), hipospadias balanic (1 caz), apendice preauricular (1 caz).

Hipoglicemia neonatală a fost semnalată precoce, în prima oră de viață în cazul a 24 de nou-născuți (22,2%), valorile glicemiei fiind de  $31,9 \pm 6,4$  mg/dL (între 13 și 40 mg/dL) în acest grup comparativ cu restul nou-născuților din mamă cu diabet fără hipoglicemie care au prezentat valori de  $57,8 \pm 20,3$  mg/dL ( $p < 0,001$ ). Glicemia a fost corectată în  $5,3 \pm 6,4$  ore în majoritatea cazurilor prin alimentație enterală precoce (Tab. 1). Nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește caracteristicile perinatale și starea la naștere între cele două grupuri de nou-născuți (Tab. 2 și 3). Hipoglicemia a fost observată mai des la nou-născuții din mame cu diabet preexistent sarcinii sau diabet insulino-dependent, la cei extrași prin operație cezariană, mici pentru vârsta de gestație sau cu suferință respiratorie neonatală precoce ( $p > 0,05$ ) (Tab. 2).

Icterul intens, necesitând fototerapie a fost semnalat semnificativ mai des la nou-născuții din mamă cu diabet care au prezentat hipoglicemie (60,9% vs. 22,9%;  $p < 0,001$ ; OR 3,44[1,66-7,14]) (Tabelul nr. 4). Prezența precoce a hipoglicemiei a crescut semnificativ

riscul de internare în terapia intensivă neonatală dar nu a influențat semnificativ durata internării în terapia intensivă neonatală, durata totală a spitalizării și nici rata de deces (Tabelul nr. 2, 3, 4).

Tabelul 1.

**Screeningul pentru hipoglicemie, comparație între nou-născuții din mamă cu diabet cu și fără hipoglicemie**

	Nou-născuții cu hipoglicemie	Nou-născuții fără hipoglicemie	p	OR (CI 95%)
Prima glicemie (mg/dL)	31,9±6,4	57,8±20,3	<0,001	-
Momentul efectuării primei testări (minute)	59,0±17,3	55,4±14,5	0,291	-
Prima glicemie normală (mg/dL)	47,9±6,2	-	-	-
Momentul corecției hipoglicemiei (ore)	5,3±6,4	-	-	-

Tabelul 2.

**Date epidemiologice maternel și neonatale, comparație între nou-născuții din mamă cu diabet cu și fără hipoglicemie**

	Nou-născuții cu hipoglicemie	Nou-născuții fără hipoglicemie	p	OR (CI 95%)
Greutate la naștere (g)	3345,8±791,5	3306,2±643,9	0,802	-
Vârsta de gestație (săptămâni)	36,9±1,7	37,6±2,2	0,187	-
Indice ponderal	2,19±0,18	2,23±0,23	0,392	-
Sexul masculin (nr./%)	14 (58,3)	44 (53)	0,649	1,05[0,86-1,28]
Nou-născuți mici pentru vârsta de gestație (nr./%)	5 (20,8)	8 (9,5)	0,234	-
Nou-născuți cu greutate corespunzătoare vârstei de gestație (nr./%)	13 (54,2)	50 (59,5)		-
Nou-născuți mari pentru vârsta de gestație (nr./%)	6 (25)	26 (31)		-
Gemelaritate (nr./%)	1 (4,2)	7 (8,3)	0,496	0,88[0,66-1,17]
Vârsta mamei (ani)	31,6±5,2	31,4±4,5	0,804	-
Mediu urban (nr./%)	18 (75)	58 (69)	0,577	1,06[0,86-1,31]
Studii maternel (nr./%)			0,182	-
- elementare	2 (8,3)	4 (4,8)		
- medii	9 (37,5)	22 (26,2)		
- superioare	13 (54,2)	58 (69)		
Nr. sarcini	2,5±2,0	2,0±1,3	0,160	-
Nr. nașteri	1,8±1,2	1,6±0,8	0,436	-
Avorturi spontane	1,2±0,5	1,3±0,5	0,935	-
Diabet pregestațional (nr./%)	7 (29,2)	12 (14,3)	0,093	1,93[0,93-3,99]
Diabet insulino-dependent (nr./%)	8 (33,3)	15 (17,9)	0,104	1,85[0,91-3,77]

Tabelul 3.

**Nașterea și starea nou-născutului la naștere, comparație între nou-născuții din mamă cu diabet cu și cei fără hipoglicemie**

	Nou-născuții cu hipoglicemie	Nou-născuții fără hipoglicemie	p	OR (CI 95%)
Naștere prin operație cezariană (nr./%)	20 (83,3)	58 (69)	0,171	1,16[0,96-1,41]
Operație cezariană în absența travaliului (nr./%)	15 (75)	42 (72,41)	0,284	1,12[0,91-1,37]
Naștere prin aplicare de forceps (nr./%)	1	0	-	-
Scor Apgar la 1 minut	9,1±1,1	9,0±1,1	0,716	-
Scor Apgar la 5 minute	9,0±1,1	9,0±1,2	1	-
Nevoia de resuscitare la naștere (nr./%)	1 (4,2)	8 (9,5)	0,407	0,48[0,07-3,14]

**Patologia nou-născuților din mamă cu diabet, comparație între cei cu și fără hipoglicemie precoce neonatală**

	Nou-născuții cu hipoglicemie	Nou-născuții fără hipoglicemie	p	OR (CI 95%)
Detresă respiratorie (nr.)	8	12		
- tahipnee tranzitorie neonatală	6	10		
- boala membranelor hialine	1	2	-	-
- pneumonie	1	0		
Severitatea detresei respiratorii (nr.)				
- forme minore	3	4	0,924	-
- forme medii	3	6		
- forme severe	2	2		
Persistența circulației fetale (nr./%)	3 (16,7)	8 (17,4)	0,946	0,96[0,34-2,27]
Severitatea sindromului de persistență a circulației fetale (nr.)				
- minor	2	4	0,858	-
- mediu	0	2		
- major	1	2		
Persistența canalului arterial (nr./%)	8/16 (50)	10/46 (21,7)	0,032	1,47[0,95-2,28]
Persistența foramen ovale (nr./%)	15/16 (93,8)	43/46(93,5)	0,970	0,97[0,17-5,58]
Hipertrofia septului interventricular (nr./%)	4/16 (25)	5/46 (10,9)	0,172	1,39[0,76-2,54]
Infecții materno-fetale (nr./%)	4 (16,7)	11 (13,1)	0,659	1,24[0,49-3,13]
Icter accentuat (nr./%)	14 (60,9)	19 (22,9)	<0,001	3,44[1,66-7,14]
Traumatisme (nr./%)	3 (12,5)	17 (20,2)	0,394	0,63[0,21-1,90]
Hemoglobina (g/dL)	17,3±1,9	16,5±2,3	0,279	-
Anemie (nr./%)	1/13 (7,7)	10/39 (25,6)	0,177	0,31[0,04-2,14]
Policitemie (nr./%)	0	4/39 (10,3)	0,238	-
Scăderea fiziologică în greutate (g)	201,7±80,7	205,9±66,6	0,792	-
Alimentația la externare (nr./%)				
-lapte matern	6	29	0,307	-
-formulă	1	6		
-mixtă	17	49		
Nevoia de internare în terapia intensivă neonatală (nr./%)	8 (33,3)	12 (14,3)	0,034	2,20[1,10-4,41]
Durata internării în terapia intensivă neonatală (zile)	6,0±5,5	4,2±4,0	0,382	-
Durata totală de spitalizare (zile)	7,5±8,5	5,5±3,4	0,088	-
Decese (nr./%)	1 (4,2)	1 (1,2)	0,345	-

**Discuții.** Prevalența diabetului zaharat matern a fost de 1,21% din nașterile cu feți vii (104 sarcini din 8573 nașteri) în perioada de studiu, în creștere semnificativă de la an la an dar încă la limita inferioară a cifrelor citate în prezent în literatura de specialitate – 1-14% din totalul sarcinilor<sup>[5,6]</sup>. Desigur nu au fost luate în calcul sarcinile complicate cu diabet matern care au fost pierdute prin avort spontan sau deces fetal.

Majoritatea mamelor nou-născuților din lotul de studiu au provenit din mediul urban și au avut nivel de școlarizare mediu sau superior, iar peste o treime au avut vârste de peste 36 de ani ceea ce corespunde profilului de risc pentru diabet. Nu au fost disponibile decât sporadic informații despre riscul familial de diabet, dar este interesant faptul că doar 4 din cele 104 mame au prezentat obezitate asociată, preexistentă sarcinii. De asemenea, nu au fost disponibile informa-

ții despre sporul ponderal matern în sarcină, decât în rare cazuri.

Incidența crescută a afecțiunilor preexistente sarcinii (62,5) și rata crescută a complicațiilor apărute pe durata sarcinii explică în mare parte proporția mare a nașterilor care au avut loc prin operație cezariană (73,14%) (Tab 3). La rândul său, intervenția chirurgicală electivă, în absența travaliului poate duce la o rată crescută a complicațiilor postnatale, mai ales în ceea ce privește adaptarea cardiocirculatorie și respiratorie a nou-născutului.

Macrosomia fetală este una din complicațiile frecvente ale sarcinii complicate cu diabet cu control deficitar al glicemiei materne, este definită de unii autori ca greutate la naștere a fătului peste percentila 90 pentru vârsta de gestație și de alții ca greutate la naștere peste 4000 g și apare la 40-60% din nou-născuții

mamelor cu diabet zaharat preexistent sarcinii<sup>[28,50,51]</sup>. În lotul de studiu, majoritatea nou-născuților au avut la naștere greutate peste 3000 g (73,1%) (fig. 1), macrosomia fiind observată doar în 15 cazuri (13,88%). Însă, conform indicelui ponderal, doar 58,33% din nou-născuți au avut greutate corespunzătoare pentru vârsta de gestație și a crescut proporția celor cu greutate mare față de vârsta de gestație (48,14%). În absența hemoglobinei glicozilate materne, greutatea normală la naștere și indicele ponderal normal sugerează un control mulțumitor al glicemiei materne în sarcină. Macrosomia nou-născutului din mamă cu diabet se constituie la rândul său într-un factor de risc important pentru alte complicații perinatale: hiperbilirubinemie, hipoglicemie, acidoză metabolică, detresă respiratorie neonatală, asfixie perinatală, traumatisme perinatale (mai ales paralizie de plex brahial)<sup>[52,53]</sup>.

Restricția de creștere intrauterină este definită ca greutate la naștere sub percentila 3, 5 sau 10 față de vârsta de gestație și este mai ales o complicație a diabetului matern avansat, vasculopatie<sup>[54,55]</sup>. În lotul de studiu doar 13 nou-născuți au prezentat restricție a creșterii intrauterine, fapt explicabil și prin numărul mai redus al cazurilor de diabet preexistent sarcinii.

Prematuritatea complică adesea evoluția nou-născutului din mamă cu diabet – rata prematurității fiind de până la 36% în sarcinile cu diabet față de 7% în sarcinile necomplicate cu diabet zaharat în studiul Weindling et al<sup>[47]</sup>. În studiul nostru rata prematurității a fost de 25% însă cu excepția unei nașteri la 24 de săptămâni, restul nașterilor au avut loc între 33-36 de săptămâni (fig. nr. 2). Prezența diabetului în sarcină crește riscul pentru preeclampsie dar, deși hipertensiunea arterială s-a asociat în 13 cazuri, nu a fost semnalat nici un caz de preeclampsie<sup>[22,23]</sup>.

Nou-născutul din mamă cu diabet are risc crescut pentru asfixie perinatală, factorii de risc fiind hipoxemia fetală, macrosomia, lipsa progresiunii travaliului sau distocia, hiperglicemia maternă în travaliu, prematuritatea și nefropatia diabetică maternă<sup>[48]</sup>. Nevoia de reanimare neonatală a fost semnalată în studiu doar la 8,33% din nou-născuții mamelor cu diabet, comparativ cu datele raportate în literatură – 27%<sup>[48]</sup>.

Traumatismele la naștere complică mai ales nașterea feților macrosomi, disproporția cefalo-pelvică fiind un factor de risc important pentru trauma la naștere în cazul nou-născutului din mamă cu diabet<sup>[56]</sup>. În lotul de studiu marea majoritate a traumelor înregistrate au fost bose serosangvine, cefalhematoame și echimoze ale părții prezentate, semnalate la 20 de nou-născuți (18,51%). Macrosomia a fost indicație de naștere prin operație cezariană în 7 din cele 104 nașteri.

Detresa respiratorie neonatală este semnalată cu incidență crescută la nou-născutul din mamă cu diabet zaharat<sup>[26,57]</sup>, factorii de risc fiind hiperinsulinismul fetal (care determină maturarea întârziată a surfactantului)<sup>[58,59]</sup>, prematuritatea și inducția iatrogenă a

nașterii<sup>[38,46,47]</sup>. Nou-născutul din mamă cu diabet are însă risc crescut și pentru alte tipuri de suferințe respiratorii, precum pneumonia congenitală, afectarea pulmonară din cadrul cardiomiopatiei hipertrofice și tahipneea tranzitorie neonatală. Tahipneea tranzitorie neonatală apare de 2-3 ori mai frecvent la nou-născutul din mamă diabetică față de nou-născutul din sarcină fără diabet<sup>[46,60]</sup>, riscul fiind crescut de nașterea prin operație cezariană<sup>[61]</sup>. Concordant cu datele din literatură, sindromul de detresă respiratorie neonatală a fost semnalat în 20 de cazuri în lotul de studiu (18,51%), 7 cazuri (35%) au fost minore (cedând la confort termic și administrare de oxigen de scurtă durată), 9 cazuri (45%) au fost clasificate ca forme de severitate medie (necesitând suport respirator de tip CPAP) în timp ce 4 nou-născuți au prezentat suferință respiratorie severă și au avut nevoie de ventilație asistată (20%).

Hipocalcemia neonatală este semnalată în literatură la 5-42% din nou-născuții din mamă cu diabet<sup>[46,57,62,63]</sup>, riscul fiind mai mare în cazul unui control deficitar al glicemiei materne<sup>[63]</sup>. În lotul de studiu hipocalcemia a fost diagnosticată la 7,40% din nou-născuți, fiind în toate situațiile asimptomatică.

Policitemia și sindromul de hiperviscozitate sanguină semnalată în studii la 5-80% din nou-născuții din mame cu diabet<sup>[46,57,62]</sup> a fost diagnosticată doar la 3 din nou-născuții din lotul de studiu (2,77%), dar nu toți copiii din lotul de studiu au fost evaluați hematologic.

Hiperbilirubinemia apare la 11-29% din nou-născuții din mamă cu diabet zaharat<sup>[46,57]</sup>, factorii de risc fiind controlul glicemic matern deficitar, macrosomia, prematuritatea și policitemia<sup>[5,64,65]</sup>. În lotul de studiu, 33 din cei 108 copii (30,55%) au prezentat icter accentuat în absența unei cauze obiective (precum izoimunizarea), necesitând fototerapie, posibil corelat cu incidența crescută a greutății mari la naștere și a traumatismelor.

Infecții materno-fetale au fost diagnosticate în 15 cazuri (13,8%) din lotul de studiu, posibil corelate cu frecvența crescută a infecțiilor urinare în sarcina diabetică. Agentul etiologic cel mai frecvent identificat a fost *Escherichia Coli* (5 cazuri).

Conform așteptărilor, în condițiile incidenței crescute a diverselor afecțiuni perinatale, rata de internare în terapia intensivă neonatală a fost mare, 20 de nou-născuți au avut nevoie de îngrijiri în terapia intensivă neonatală (18,5%). Au fost înregistrate 2 decese (1,85%), prematurul de 24 de săptămâni, născut din mamă cu diabet internată în comă hiperglicemică, diagnosticat cu detresă respiratorie formă severă prin deficit de surfactant și hemoragie cerebrală grad III/IV și un prematur de 34 de săptămâni cu detresă respiratorie formă severă, complicată cu hipertensiune pulmonară severă și infecție materno-fetală cu *Escherichia Coli*.

Rata redusă și tipologia minoră a malformațiilor congenitale identificate la nou-născuții din mamă cu

diabet din lotul de studiu se poate explica prin controlul bun al glicemiei materne în primul trimestru de sarcină, dar nu au fost disponibile informații pentru confirmarea acestei ipoteze.

Cardiomiopatia hipertrofică tranzitorie constând din hipertrofia miocardului, scăderea dimensiunilor ventriculilor însoțită uneori de obstrucția căii de ejecție a ventriculului stâng și/sau mișcări anterioare sistolice ale valvei mitrale cu agravarea obstrucției ventriculului stâng este o afectare relativ caracteristică nou-născutului din mamă cu diabet<sup>[5,66]</sup>. De cele mai multe ori însă afectarea cardiacă este limitată la septul interventricular<sup>[5]</sup>. Hipertrofia septului interventricular a fost identificată în lotul de studiu la 9 din cei 62 de nou-născuți (14,52%) examinați ecocardiografic, într-o proporție ceva mai mare la cei care au prezentat hipoglicemie precoce (25% vs 10,9%,  $p=0,172$ ).

Hipoglicemia neonatală este definită de valori ale glicemiei  $< 40$  mg/dL sau  $< 2.2$  mmol/L în primele 24 de ore de viață și este semnalată la 27-74% din nou-născuții din mame cu diabet zaharat<sup>[46,57,62]</sup>. Hipoglicemia este mai frecventă la macrosomi<sup>[67,68]</sup>, fiind produsă de hiperinsulinismul fetal și întreruperea bruscă a aportului de glucoză transplacentar în momentul nașterii. Incidența hipoglicemiei neonatale nu este influențată semnificativ de controlul glicemiei materne<sup>[69]</sup>. Prematuritatea și restricția de creștere intrauterină reprezintă factori de risc în plus pentru hipoglicemia neonatală<sup>[70]</sup>. Conform recomandărilor de screening din Ghidul național de diagnostic și tratament al hipoglicemiei neonatale<sup>[71]</sup>, nou-născuții din mamă cu diabet sunt evaluați în prima oră de viață. În lotul de studiu hipoglicemia a fost identificată la 24 de nou-născuți (22,22%), o proporție ceva mai mică față de cifrele citate în literatură<sup>[46,57,62]</sup>. Testarea screening a fost efectuată, în medie, la 55-59 minute de viață, iar glicemia s-a corectat rapid (medie de 5,3 ore) prin administrarea alimentației – enterale sau parenterale, individualizat în funcție de vârsta de gestație și patologie (tabel 1), mai rapid decât se preconizează în literatura de specialitate (2-4 zile<sup>[5]</sup>). Nu au fost identificate diferențe semnificative în ceea ce privește datele antropometrice neonatale, aspectele epidemiologice legate de mamă și sarcină între nou-născuții din mamă cu diabet cu și fără hipoglicemie neonatală deși a fost semnalată o incidență crescută a macrosomiei în cazul celor care au prezentat hipoglicemie și o tendință la asociere a hipoglicemiei neonatale cu diabetul matern pregestațional și cu cel insulino-dependent (concordant cu datele din literatură)(tabelul 2). Nu au fost identificate diferențe semnificative între nou-născuții din mame diabetice cu și fără hipoglicemie nici în ceea ce privește nașterea, starea la naștere și nevoia de reanimare neonatală, dar s-a observat o incidență mai mare a hipoglicemiei la nou-născuții extrași prin operație cezariană (fără diferență însă în ceea ce privește intervenția electivă). De asemenea,

un număr mai mare din nou-născuții fără hipoglicemie a necesitat reanimare neonatală, incidența redusă a hipoglicemiei neonatale la acest grup de risc putând fi explicată prin aplicarea rapidă a protocolului de reanimare și monitorizare postresuscitare atentă (tabelul 3).

În ceea ce privește patologia perinatală, nou-născuții cu hipoglicemie neonatală precoce au prezentat mai frecvent detresă respiratorie (fără diferențe semnificative în ceea ce privește severitatea), persistență a canalului arterial (dar fără diferențe semnificative în ceea ce privește incidența și severitatea persistenței circulației fetale), hipertrofia septului interventricular, infecții materno-fetale (tabelul 4). Icterul intens, excluzând icterul prin izoimunizare, a fost semnificativ mai des întâlnit la nou-născuții din mamă cu diabet cu hipoglicemie precoce (tabelul 4). Prezența diverselor patologii neonatale a determinat, foarte probabil, o rată semnificativ crescută de internare în terapia intensivă neonatală a nou-născuților cu hipoglicemie precoce (tabelul 4) și o durată crescută de spitalizare, atât în terapia intensivă neonatală cât și în total (tabellele nr. 3 și 4). Nu au fost observate diferențe semnificative între cele două grupuri de nou-născuți – cu și fără hipoglicemie – în ceea ce privește alte patologii neonatale, scăderea fiziologică în greutate, tipul alimentației la externare și rata de deces (tabelul 4).

**Concluzii.** Considerăm că numărul în creștere al sarcinilor complicate cu diabet se datorează atât creșterii incidenței diabetului în populația generală, inclusiv la vârste tinere, cât și unui screening mai atent al glicemiei în timpul sarcinii. Nou-născuții din mamă cu diabet continuă să prezinte o incidență crescută a complicațiilor postnatale (deși în studiul nostru majoritatea complicațiilor au avut incidență redusă față de datele din literatură), multe cu posibil impact asupra dezvoltării, mai ales a celei neurologice. Respectarea recomandărilor Ghidului de screening al hipoglicemiei neonatale permite identificarea precoce a acestei complicații oferind șansa unei intervenții rapide, bazată pe dovezi, care poate să reducă semnificativ durata hipoglicemiei precum și rata complicațiilor hipoglicemiei pe termen scurt și lung.

#### **Bibliografie:**

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1): S62
2. Ang C, Howe D, Lumsden M. Diabetes. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP and Gonik B, eds. *High Risk Pregnancy Management options*, 3rd ed. Philadelphia Saunders 2005; 986-1004
3. Chen Y, Quick WW, Yang W, Zhang Y, Baldwin A, Moran J, et al. Cost of gestational diabetes mellitus in the United States in 2007. *Popul Health Manag* 2009;12: 165-174
4. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type II diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabetic Medicine: A Journal of The British*

Diabetic Association 2003; 20(9): 734-738

5. Riskin A, Garcia-Prats JA, Weisman LE, Wolfsdorf JI, Melanie S Kim. Infant of a diabetic mother. UpToDate 2016; [http://stage0www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=see\\_link](http://stage0www.uptodate.com/contents/infant-of-a-diabetic-mother?source=see_link)

6. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999-2005. *Diabetes Care* 2008; 31: 899

7. Albrecht SS, Kuklina EV, Bansil P, et al. Diabetes trends among delivery hospitalizations in the U.S., 1994-2004. *Diabetes Care* 2010; 33: 768

8. Morton-Eggleston EB, Seely EW, Greene MF, Barss VA. Pregestational diabetes: Preconception counseling, evaluation, and management. UpToDate 2016; <http://stage0www.uptodate.com/contents/pregestational-diabetes-preconception-counseling-evaluation-and-management>

9. Ognean MI, Chicea R - cap. Nou-născutul din mamă cu diabet zaharat, în Gligor F, Hașegan A, Atasie D, Ognean L, Dahm-Tătaru C, Resiga A (coord) - *Tendențe și progrese în medicina sibiiană*, vol. VI, Editura Universității Lucian Blaga Sibiu, 2016, ISBN 978-606-12-0537-0, ISBN 978-606-12-1277-4, pg. 80-100

10. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047

11. Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, Bell RA, et al. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA* 2007; 297: 2716

12. Temple R, Murphy H. Type 2 diabetes in pregnancy - An increasing problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24: 591

13. White P. Classification of obstetric diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 228

14. Sacks DA, Metzger BE. Classification of diabetes in pregnancy: time to reassess the alphabet. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 345

15. Dutta DC. Diabetes mellitus in pregnancy. In: Dutta DC, eds. *Textbook of Obstetrics*. 6th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2004: 284

16. Cormier CM, Martinez CA, Refuerzo JS, et al. White's classification of diabetes in pregnancy in the 21st century: is it still valid? *Am J Perinatol* 2010; 27: 349

17. Wendland EM, Torloni MR, Falavigna M, Trujillo J, Dode MA, Campos MA, et al. Gestational diabetes and pregnancy outcomes - a systematic review of the World Health Organization (WHO) and the International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) diagnostic criteria. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012; 12: 23

18. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: second report. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1980; 646: 1-80

19. O'Sullivan JB, Mahan CM: Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964; 13: 278-285

20. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553

21. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010; 33: 676-682

22. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004; 127: 515-526

23. Polk DH. Thyroid hormone metabolism during development. *Reprod Fertil Dev* 1995; 7: 469-477

24. Ognean L, Boantă O, Vișa G, Grosu F, Șofariu C, Gafencu M, Matei C, Iurian S - Hydrocephaly, schizencephaly, spondylocostal dysplasia, and hypoparathyroidism in an infant of a diabetic mother, *Acta Endocrinologica (Buc)*, 2017, XIII(4): 494-501;

25. Allen WM, Armson BA, Teratogenicity Associated With Pre-Existing and Gestational Diabetes. *SOGC Clinical Practice Guideline. JOGC* 2007; 200: 927-934

26. Persaud ODD. Maternal Diabetes and the Consequences for her Offspring. *Journal on Developmental Disabilities* 2007; 13(1): 102-134

27. Carrapato MRG. The offspring of gestational diabetes. *Journal of Perinatal Medicine* 2003; 31: 5-11

28. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Periconceptional A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1046

29. Stanton E. *The Correlation Between Maternal Diabetes and Birth Defects*. Liberty University Spring 2015

30. Fowden AL. The insulin-like growth factors and fetoplacental growth. *Placenta* 2003; 24: 803-812

31. Mills JL. Malformations in Infants of Diabetic Mothers. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010; 88(10): 769-778

32. Oakley GP. Failing to prevent birth defects caused by maternal diabetes mellitus. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2012; 206(3): 179-180

33. Sheffield JS, Butler-Koster EL, Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. Maternal Diabetes Mellitus and Infant Malformations. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 925-930

34. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol* 2010; 686: 349-364

35. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I. Major congenital malformations in women with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 252-257

36. Gabbe SG. Congenital malformations in infants of diabetic mothers. *Obstet Gynecol Surv* 1977; 32: 125-132

37. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10: 294

38. Becerra JE, Houry MJ, Cordero JF, Erickson JD. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for



- specific birth defects: a population-based case-control study. *Pediatrics* 1990; 85: 1
39. Stewart A, Malhotra A. Gestational diabetes and the neonate: challenges and solutions. *Research and Reports in Neonatology* 2015; 5: 31–39
  40. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Temporal response of immunoreactive erythropoietin to acute hypoxemia in fetal sheep. *Pediatr Res* 1986; 20: 15
  41. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33: 378
  42. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004; 51: 619
  43. Kitzmiller JL. Sweet success with diabetes. The development of insulin therapy and glycemic control for pregnancy. *Diabetes Care* 1993; 16(Suppl 3): 107
  44. Philips AF, Dubin JW, Matty PJ, Raye JR. Arterial hypoxemia and hyperinsulinemia in the chronically hyperglycemic fetal lamb. *Pediatr Res* 1982; 16: 653
  45. Macintosh MCM, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, Modder J, Acolet D, et al. Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; doi:10.1136/bmj.38856.692986.AE
  46. Schaefer-Graf UM, Buchanan TA, Xiang A, et al. Patterns of congenital anomalies and relationship to initial maternal fasting glucose levels in pregnancies complicated by type 2 and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 313
  47. Weindling MA. Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 111
  48. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, et al. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113: 345
  49. Ornoy A. Growth and neurodevelopmental outcome of children born to mothers with pregestational and gestational diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2005; 3: 104
  50. Hewapathirana NM, Murphy HR. Perinatal outcomes in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 461
  51. Evers IM, de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328: 915
  52. Persson M, Fadl H, Hanson U, Pasupathy D. Disproportionate body composition and neonatal outcome in offspring of mothers with and without gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2013; 36: 3543
  53. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 672.e1
  54. Howarth C, Gazis A, James D. Associations of Type 1 diabetes mellitus, maternal vascular disease and complications of pregnancy. *Diabet Med* 2007; 24: 1229
  55. Haeri S, Khoury J, Kovilam O, Miodovnik M. The association of intrauterine growth abnormalities in women with type 1 diabetes mellitus complicated by vasculopathy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 278.e1
  56. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 476
  57. Rafiq W, Hussain SQ, Jan M, Najar BA. Clinical and metabolic profile of neonates of diabetic mothers. *Int J Contemp Pediatr* 2015; 2(2): 114-118
  58. Gewolb IH, O'Brien J. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Exp Lung Res* 1997; 23: 245
  59. Gewolb IH. Effect of high glucose on fetal lung maturation at different times in gestation. *Exp Lung Res* 1996; 22: 201
  60. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21(Suppl 2): B79
  61. Pinter E, Peyman JA, Snow K, et al. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na<sup>+</sup>,K<sup>(+)</sup>-ATPase expression. *J Clin Invest* 1991; 87: 821
  62. Gopal G. A study of clinical, metabolic and hematological profile in infants of diabetic mothers. *Indian J Pharm Biol Res* 2014; 2(2): 34-40
  63. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, et al. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 918
  64. Rosenn B, Miodovnik M, Tsang R. Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician. *Pediatr Ann* 1996; 25: 215
  65. Peevy KJ, Landaw SA, Gross SJ. Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers. *Pediatrics* 1980; 66: 417
  66. Ullmo S, Vial Y, Di Bernardo S, et al. Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1319
  67. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358: 1991
  68. Metzger BE, Persson B, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: neonatal glycemia. *Pediatrics* 2010; 126: e1545
  69. Aucott SW, Williams TG, Hertz RH, Kalhan SC. Rigorous management of insulin-dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol* 1994; 31: 126
  70. Kalhan SC, Savin SM, Adam PA. Attenuated glucose production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *N Engl J Med* 1977; 296: 375
  71. Stamatina M, Bivoleanu A, Avasiloaiei A, Ghironde S, Grecu C, Iftime E - Diagnosticul și tratamentul hipoglicemiei neonatale. În Ognean MI (ed): *Colecția Ghiduri Clinice pentru Neonatologie Ghidul 14/Revizia 0*, Editura Alma Mater Sibiu, 2011; ISBN 978-973-632-721-6

Victoria Sîsoev \*, Ala Curteanu \*\*, Larisa Crivceascaia \*\*\*

**PERSISTENȚA DUCTULUI ARTERIAL LA COPIII CU GREUTATE FOARTE MICĂ LA NAȘTERE,  
DIAGNOSTICUL PRECOCE ȘI IMPACTUL ASUPRA MORBIDITĂȚII NEONATALE**

\* IMSP IMȘiC, Secția RTI neonatală; \*\* IMSP IMȘiC, Laboratorul perinatalogic.

\*\*\* Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

**SUMMARY**

**PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN NEONATES WITH VERY LOW GROWTH WEIGHT,  
EARLY DIAGNOSIS AND THE IMPACT ON NEONATAL MORBIDITY**

*The incidence of persistent ductus arteriosus (PDA) is inversely proportional to the gestational age, occurs in 30% of newborns under 1500g, 40% with birth weight of 751-1000g. and more than 50% in neonates between 501-750g [2.3-5]. Although spontaneous closure of the ductus occurs in approximately one third of children with extreme prematurity, more than 60% of all premature babies under 28 w.g.. receive medication or surgery to prevent PDA-associated complications. Currently there is no unanimously generalized consensus in PDA management, also there are differences in echographic criteria for determining the haemodynamic significant PDA (PDAhs). Although echocardiography is the gold standard for PDA diagnosis, however, the echographic criteria have a high degree of variability and a low predictive degree of spontaneous closure of the ductus. There is growing evidence of cardiac biomarkers (Troponin T and N-terminal pro B (Nt-pBNP) natriuretic peptides that respond to hemodynamic stress and myocardial pressure from PDAhs, so we get a safe guidance in PDA diagnosis and management, especially in neonates under 28 s.g.*

**REZUMAT**

*Incidența persistenței ductului arterial (PDA) este invers proporțională cu termenul de gestație, se întâlnește cu o rată de 30% la nou-născuții sub 1500 g. , de 40% la nou-născuții de 751-1000 g. și mai mult de 50% la nou-născuții între 501-750g [2,3-5]. Deși închiderea spontană a ductului survine în o treime de copii cu prematuritate extremă, totuși mai mult 60% din toți prematurii sub 28 s.g. primesc tratament medicamentos sau chirurgical pentru a preveni complicațiile asociate PDA. La momentul actual nu există un consensus unanim generalizat în conduita PDA, la fel sunt divergențe în criteriile ecografice pentru determinarea persistenței ductului arterial hemodinamic semnificativ (PDAhs). Deși standardul de aur în diagnosticul PDA este ecocardiografia, totuși criteriile ecografice au un grad înalt de variabilitate și un grad predictiv jos al închiderii spontane a ductului arterial (DA). Sunt în creștere dovezile despre biomarkerii cardiaci ( Troponina T și peptidele natriuretice tipul N-terminal pro B (Nt-pBNP)) ce reacționează în urma stresului hemodinamic și cu presiune asupra miocardului în urma PDAhs, astfel obținem o ghidare sigură în diagnosticul precoce și conduita PDA, în special la copiii sub 28 s.g.*

**Introducere.** Incidența ductului arterial patent (PDA) este invers proporțională cu termenul de gestație, se întâlnește la 30% din nou-născuții sub 1500 g, la 40% din nou-născuții de 751-1000 g. și la mai mult de 50% la nou-născuții între 501-750g [2,3-5]. Deși închiderea spontană a ductului survine la circa o treime de copii cu prematuritate extremă, totuși peste 60% din toți prematurii sub 28 s.g. primesc tratament medicamentos sau chirurgical pentru a preveni complicațiile asociate PDA, cum ar fi exacerbarea detresei respiratorii [6], hemoragia pulmonară [7], prelungirea duratei de ventilare [8], displazia bronhopulmonară [9], hemoragia intraventriculară [9], disfuncții renale [10], enterocolita ulceronecrotică [9], leucomalacia periventriculară [11], paralizia cerebrală [12] și mortalitatea [13].

PDA poate fi “asimptomatic” (când nu se percepe suflu cardiac), “simptomatic” (asociat cu suflu cardiac),

hemodinamic nesemnificativ (fără disfuncții cardiace) și hemodinamic semnificativ (PDAhs) (însoțit de disfuncție cardiacă) [14]. Persistența ductului arterial hemodinamic semnificativ (PDAhs) este frecvent marcată de semne clinice adiționale, cum ar fi pulsația activă a șocului apexian, puls intens, presiunea pulsatilă mare [15], semne radiologice de cardiomegalie, desen vascular pulmonar accentuat, dilatarea atriului stâng și bronhiei principale stâng orizontal [16]. Odată cu progresarea dimensiunilor șuntului, pe electrocardiogramă se pot de asemenea vizualiza semne de hipertrofie ventriculară stânga și lărgirea atriului stâng [3]. Pentru evaluarea impactului hemodinamic al PDA, se poate utiliza un scor clinic de distres cardiovascular [17], acest scor evaluează 5 variabile (FCC, pulsul periferic, pulsarea precordială, durata suflului și raportul cardiotoracic pe radiogramă), un scor  $\geq 3$  se asociază ferm cu PDAhs (tabel 1).

Tabelul 1.

Parametru	Scorul		
	0	1	2
FCC (b/min)	< 160	160-180	>180
Suflu cardiac	Abs.	Suflu sistolic	Suflu se prelungește la diastolă
Pulsul periferic	Normal	Puls brahial puternic	Puls puternic brahial și pe a.dorsal pedis
Pulsația precordială	Abs.	Palpabil	Vizibil
Raportul cardiotoracic	<0,60	0,60-0,65	>0,65

Ecografia rămâne a fi metoda de bază în diagnosticul PDA, permite evaluarea vizuală directă a ductului începând cu originea de la aorta descendentă distal spre artera subclavia stângă conectând cu artera pulmonară principală. Raportul dintre cel mai mic diametru al ductului la dimensiunile ostiumului arterei pulmonare stângi (raportul PDA/LPA) este un indicator util al mărimii ductului: atunci când raportul  $\geq 1$ , indică dimensiuni mari (largi), 0,5-1 valori medii și  $< 0,5$  valori mici. Evaluarea fluxului cu Doppler poate confirma persistența ductului arterial și ajută în determinarea direcției fluxului ductal, precum și anatomia cardiacă, funcția ventriculară, raportul estimat între fluxul pulmonar la cel sistemic și presiunea în artera pulmonară [18]. Ecografia se consideră utilă în prezicerea evoluției clinice, dimensiunile ductului la a 3-4-a zi de viață (raportul PDA/LPA) este un indicator predictiv pentru PDAhs, anticipând apariția semnelor clinice cu circa 2-3 zile [19].

Determinarea rapidă și precisă a indicațiilor pentru închiderea terapeutică a PDAhs la copiii prematuri este extrem de importantă. Metodele curente, cum ar fi manifestările clinice și criteriile ecografice caracteristice PDAhs, posedă specificitate și/sau sensibilitate insuficientă [20]. Un simplu test de laborator care ar putea ușor, rapid și cu acuratețe să ne ajute în diagnosticul PDAhs ar avea o importanță clinică majoră, în special pentru copiii cu masă mică la naștere.

Deși nici un test de laborator nu poate cu încredere să indice prezența PDA, nivelurile circulante de peptide natriuretice tip B (BNP), un hormon secretat de către cardiomiocitele ventriculare în caz de supraîncărcare cu volum sau presiune, ar fi atât sensibil cât și specific pentru detectarea PDAhs și monitorizarea răspunsului la tratament. BNP nu trece bariera placentară, respectiv nivelul determinat la copil nu poate fi confundat cu cel matern [21]. Sunt necesare studii pe cohorte mai mari pentru a determina dacă nivelurile de BNP în perioada neonatală precoce ne-ar putea ajuta să diferențiem între candidații cu PDA pentru conduita expectativă versus conduita agresivă și pentru a preveni morbiditățile asociate.

La fel și în cazurile de PDA silențios ("silent PDA") când este o deteriorare inexplicabilă a statutului respirator în lipsa suflului cardiac și a altor semne sugestive de PDA

**Scopul prezentului studiu** a fost de a determina rata PDA la nou-născuții prematuri sub 28 s.g. conform gradelor de severitate: ușor, mediu și semnificativ și corelația între severitatea PDA și prezența complicațiilor prematurității.

**Materiale și metode.** Lotul de studiu a inclus 88 nou-născuți prematuri cu vârsta de gestație (v.g.) până la 28 s.g. internați în secția de reanimare și terapie intensivă neonatală a Institutului Mamei și Copilului pe parcursul anului 2017. Criteriile de includere și cele de excludere a nou-născuților în studiu sunt redată în tabelul 2.

S-au colectat 2 biomarkeri cardiaci Nt-pBNP și Troponina T la 18 copii, câte 6 copii în fiecare grup, la 48 ore de viață și în perioade de timp 3-7 zile de viață. La 3 copii s-a colectat la 48 ore însă din cauza survenirii decesului nu a fost posibil de colectat în dinamică, respectiv nu au intrat în studiu.

Tabelul 2.

#### Criteriile de includere și de excludere a copiilor în studiu

Criterii de includere	Criterii de excludere
1. Nou-născuți prematuri sub 28 s.g.	1. Vârsta de gestație mai mare de 28 s.g.
2. Lipsa malformațiilor, inclusiv celor cardiace.	2. Prezența malformațiilor, inclusiv cardiace.
3. Vârsta 0-3 zile de viață	3. Vârsta mai mare de 3 zile de viață.
4. Greutatea la naștere sub 1500 g.	4. Greutatea la naștere mai mare de 1500 g.
5. Nou-născuții fără hemoragie intraventriculară gr. III-IV până la 48 ore de viață.	5. Prezența hemoragiei intraventriculare gr. III-IV până la 48 ore de viață.

Copiii au fost divizați în 3 loturi de studiu în funcție de mărimea ductului, conform raportului PDA/LPA: lotul I de copii cu DA mic raportul  $< 0,5$ , lotul II de copii cu DA mediu, raportul 0,5-1,0, lotul III de copii cu DA mare, raportul  $> 1,0$

**Rezultatele studiului.** Conform datelor din tabelul 3, numărul copiilor cu PDA mic și mediu în loturile 1 și 2 diferă puțin (38 vs 33), fiind aproape de 2 ori mai mic decât în lotul 3 (n=17) - cu PDA mare sau PDAhs. Media termenului de gestație și a masei corporale la naștere nu diferă semnificativ între loturi, se observă o ușoară tendință spre descreștere a masei corporale și termenului de gestație în lotul 3. Nu se determină nici o diferență între loturi după criteriul de gender. Media scorului Apgar este de 5-6 puncte la minutul 1 și de 6-7 puncte pentru minutul 5, pentru toate 3 loturi.

Tabelul 3.

**Caracteristici generale la copiii investigați**

	Lotul 1 cu DA mic, raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3 cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Număr absolut și %	38 (43%)	33 (37%)	17 (19 %)	
Termenul mediu de gestație (s.g.)	27,5 s.g.	27s.g.	26,0 s.g.	Media
Greutatea medie la naștere	1208g.	1148g.	1012 g.	Media
Sexul copilului (Băiat/Fată)	B=47,3%(n=18) F=52,6%(n=20)	B=51,5%(n=17) F=48,4%(n=16)	B=64,7%(n=11) F=35,2%(n=6)	p>0.05
Sc.Apgar 1 min	6	5,6	5	Media
Sc Apgar 5 min	7	6,8	6,11	Media

În datele anamnestice diferențe statistic semnificative nu s-au evidențiat, cu toate acestea frecvența preeclampsiei la mamele copiilor cu DA mic a avut

valori reduse comparativ cu mamele copiilor din celelalte loturi de studiu.

Tabelul 4.

**Complicațiile sarcinii și nașterii, date despre unele intervenții, în loturile de studiu**

	Lotul 1 cu DA mic raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3 cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Curs complet steroizi antenatal	65,7% (n=25)	66,6% (n=22)	47% (n=8)	p>0.05
Preeclampsia	18,4% (n=7)	30,3% (n=10)	29,4% (n=5)	p>0.05
PA> 18 ore	47,3% (n=18)	36,3% (n=12)	41% (n=7)	p>0.05
Corionamnionită	36,8% (n=18)	42,4% (n=14)	47,0% (n=8)	p>0.05
Patologie extragenitală agravată	39,4% (n=15)	36,3% (n=12)	47,0% (n=8)	p>0.05

Majoritatea parametrilor analizați din evoluția clinică a PDA diferă statistic semnificativ între grupuri (tab.5). Datele privind administrarea repetată de surfactant și suportul cu Dopamină în lotul 3 (PDAhs) sunt statistic semnificative față de loturile 1 și 2, astfel încât putem presupune rolul PDAhs în agravarea statutului respirator și instabilitatea hemodinamică.

Tensiunea arterială pulsatilă avea valori ce se diferențiază statistic în lotul 1 față de de loturile 2 și 3, ceea ce rămâne un semn paraclinic de încredere pentru PDA mediu și mare. Referitor la suflul sistolic și pulsația precordială toate loturile sunt semnificativ diferite între ele, conform gradului de severitate. Mediile calculate pentru durata de spitalizare la etapa I nu prezintă diferențe majore între grupuri.

Tabelul 5.

**Evoluția clinică a PDA în loturile de studiu**

	Lotul 1 cu DA mic raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Administrare repetată de surfactant	10,5% (n=4)	24,2% (n=8)	64,7% (n=11) *	c <sup>2</sup> =17.9574, p=0.000
TA pulsatilă >25	15,7% (n=6) **	63,6% (n=21)	64,7% (n=11)	c <sup>2</sup> =20.4587, p=0.000
Suflu sistolic	39,4% (n=15)	75,7% (n=25) ***	100% (n=17) ***	c <sup>2</sup> =21.650, p=0.000
Pulsația șocului apexian	5,2 % (n=2)	33,33% (n=11)	82,3% (n=14) ***	c <sup>2</sup> =39,796, p=0.000
Dopamină	47,3% (n=18)	42,4% (n=14)	88,2% (n=15) *	c <sup>2</sup> =10.443 p=0.005
Durata spitalizării în RTI etapa I	9 zile	11 zile	14 zile	Media

Notă: \* arată semnificația între lotul 3 cu loturile 1 și 2; \*\* arată semnificația între lotul 1 cu loturile 2 și 3; \*\*\* arată semnificația între toate loturile.

În tabelul 6 a fost analizată rata complicațiilor copiilor prematuri pentru a determina impactul PDA asupra acestora. Ca rezultat, am constatat o diferență statistic semnificativă la rata hemoragiilor pulmonare, durata de aflare la ventilație artificială și, cel mai important, la rata mortalității pentru grupul 3 cu PDAhs.

În tabelul 7 sunt prezentate datele obținute până la moment (studiu pilot) al biomarkerilor cardiaci: peptidelor natriuretice tipul N-terminal pro B (Nt-pBNP) și Troponinei T și corelarea acestora cu datele ecografice. Media biomarkerilor din lotul 3 cu PDA hemodinamic semnificativ este vădit mai înaltă de-

cât în loturile 1 și 2 cu PDA ușor și mediu. Datele ecografice privind dimensiunile DA (duct arterial) și

raportul atriului stâng la diametrul aortei, la fel, sunt corespunzător mai mari în lotul cu PDA hemodinamic semnificativ.

Tabelul 6.

**Complicațiile prematurității conform gradului de PDA**

	Lotul 1 cu DA mic raportul < 0,5	Lotul 2 cu DA mediu, raportul 0,5-1,0	Lotul 3 grup cu DA mare, raportul > 1,0	Valoarea (P)
Număr absolut (%)	38 (43%)	33 (37%)	17 (19 %)	
HIV gr. III/IV	7,8% (n=3)	18,1% (n=6)	35,2% (n=6)	p>0.05
Hemoragie pulmonară	5,2% (n=2)	12,1% (n=4)	58,8% (n=10)	P=0,000
EUN	15,7% (n=6)	33,3% (n=11)	23,5% (n=4)	p>0.05
Durata VAP > 7 zile	15,7% (n=6)	24,2% (n=8)	82,3% (n=14)	P=0,000
DBP	2,6 % (n=1)	6,0% (n=2)	17,6% (n=3)	p>0.05
Mortalitate	5,2% (n=2)	15,1% (n=5)	70,5% (n=12)	P=0,000

Tabelul 7.

**Biomarkerii cardiaci conform gradului PDA și corelarea lor cu parametrii ecografici**

	Grup I		Grup II		Grup III	
	48 h	>72h-7zile	48h	>72h-7zile	48h	>72h-7zile
Nt-pBNP (pg/ml)	1255	789	1578	807	13522	1780
Troponina T (pg/ml)	165	103	176	111	457	174
DA (mm)	1,3	Inchis	1,6	Inchis	2,1	0,5
LA/Ao	1,2	-	1,3	-	1,6	1,1

**Discuții.** Până în prezent PDA rămâne a fi o temă controversată, în special cu referire la copiii sub 28 s.g. PDA la copiii prematuri a fost întotdeauna asociat cu un număr de comorbidități, una din dilemele importante fiind aceea dacă aceste comorbidități sunt influențate de PDA sau sunt complicațiile prematurității. În prezentul studiu, noi am analizat cel mai fragil grup de pacienți, nou-născuții prematuri sub 28 s.g. Din rezultatele obținute se evidențiază clar corelația între severitatea PDA și rata hemoragiilor pulmonare, cu durata de aflare la ventilație artificială pulmonară și cel mai important cu rata mortalității. Într-un studiu retrospectiv implicând copiii sub 29 s.g., s-a determinat o mortalitate de opt ori mai înaltă la copiii cu PDA în comparație cu grupul de copii cu PDA închis [22]. De asemenea a fost arătată influența negativă a PDA asupra fluxului cerebral în timpul diastolei, ce se caracterizează prin scăderea vitezei fluxului și creșterea indicilor de rezistență și pulsatil, considerat a fi cauza hemoragiilor pulmonare [23]. Totuși, închiderea profilactică a PDA nu numai că a arătat rezultate dezamăgitoare privind sechelele neurologice pe termen lung, dar și posibil avea efect dăunător la copiii fără PDA [24]. De aceea, dezbaterile au loc în mare parte asupra criteriilor de identificare precoce a PDA semnificativ, cu valori suficiente ca să provoace dereglări hemodinamice și afectarea organelor-cheie în caz că este lăsat netratat. Semnele clinice nu sunt concludente în diagnosticul precoce, ele apar în stadiile avansate ale bolii [25]. Ecocardiografia rămâne a fi standardul de aur în diagnosticul PDA și de evaluare a impactului fluxului transductal în termeni de supraîncărcare a circuitului mic cu volum; disfuncția

ventriculului stâng și hipoperfuzia sistemică [26]. Totuși, criteriile ecografice au un grad de variabilitate înalt și un grad jos de precizie a închiderii spontane a DA. Sunt în creștere dovezile despre biomarkerii chimici: Troponina T, peptidul natriuretic de tip- B și fragmentul lui biologic inactiv peptidul natriuretic N-terminal pro BNP, toți acești markeri ai disfuncției miocardice, ar putea indica impactul hemodinamic al PDA sau să ne ghideze în conduită [27]. În studiul pilot de față am obținut date care sunt în corelare cu dimensiunile DA și dilatarea atriului stâng. Pentru rezultate de semnificație statistică se impune mărirea cohortei de studiu. Pentru început, observăm ca rezultatele noastre sunt în corespundere cu studiile anterioare și validează ipoteza că biomarkerii cardiaci pot fi utilizați la copiii prematuri pentru identificarea PDAhs [27].

**Concluzii.** Mărirea ductului arterial și semnificația hemodinamică au impact asupra evoluției clinice a ductului arterial patent, cu legătură directă asupra complicațiilor prematurității.

Screeningul ecografic rămâne a fi standardul de aur în trierea copiilor cu DA mic, mediu și hemodinamic intensiv, însă cu un grad înalt de variabilitate observatorie și cu un grad jos predictiv privind închiderea spontană sau realizarea complicațiilor grave.

Datele biomarkerilor cardiaci (Troponina T și NT pBNP) obținute la vârsta de 48 ore de viață în combinație cu datele ecografice ne oferă posibilitatea de a depista PDA hemodinamic semnificativ la stadiul precoce și ne oferă o informație de încredere în conduita terapeutică.

## Bibliografie:

1. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol* 2010; 30: 780–5.
2. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117 (4):1113-21
3. Kozik D, Ivy D, Ibrahim J, et al. Patent ductus arteriosus. In: Munoz R, Morell V, Cruz ED, et al., editors. *Critical Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates* 913 Adis C 2012 Springer International Publishing AG. All rights reserved. *Drugs* 2012; 72 (7) care of children with heart disease. London: Springer Verlag, 2010: 145-57
4. Furzan JA, Reisch J, Tyson JE, et al. Incidence and risk factors for symptomatic patent ductus arteriosus among inborn very-low-birth-weight infants. *Early Hum Dev* 1985; 12 (1): 39-48
5. Mouzinho AI, Rosenfeld CR, Risser R. Symptomatic patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants: 1987-1989. *Early Hum Dev* 1991; 27 (1-2): 65-77
6. Jones RW, Pickering D. Persistent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1977; 52 (4): 274-81
7. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137 (1): 68-72
8. Siassi B, Emmanouilides GC, Cleveland RJ, et al. Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1969; 74 (1): 11-9
9. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88 (6): F464-6
10. Vanpee M, Ergander U, Herin P, et al. Renal function in sick, very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993; 82 (9): 714-8
11. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, et al. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1990; 32 (5): 386-93
12. Drougia A, Giapros V, Krallis N, et al. Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: a 15-year review. *Early Hum Dev* 2007; 83 (8):541-7
13. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, et al. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics* 1999; 104 (6): 1345-50
14. Yeh TF. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *HK J Paediatr* 1997; 2: 9-17
15. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009; 123 (1): e138-44
16. Yeh TF. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *HK J Paediatr* 1997; 2: 9-17
17. Yeh TF, Raval D, Luken J, et al. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med* 1981; 9 (9): 655-7
18. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 1994; 70 (2): F112-7
19. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, et al. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol* 2010; 30 (8): 535-9
20. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1995;149:1136–1141; Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994;30:406–411; Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child*. 2003;88:85–86; Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol*. 2001; 6:49–61; Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care*. 2003;3:168–177
21. Bakker J, Gies I, Slavenburg B, Bekers O, Delhaas T, van Dieijen-Visser M (2004). Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in umbilical cord blood. *Clin Chem* 50 (12):2465.
22. Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123:138.
23. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75:183–186.
24. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W (2010) Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 7:CD000174
25. Keane JF, Fyler DC (2006) Patent ductus arteriosus. In: Keane JF, Lock JE, Fyler DC (eds) *Nadas' pediatric cardiology*, 2nd edn. Saunders/Elsevier, Philadelphia, pp 617–625
26. Sehgal A, McNamara PJ (2009) Does echocardiography facilitate determination if hemodynamic significance attributable to ductus arteriosus? *Eur J Pediatr* 168:907–914
27. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P (2009) N-Terminal pro-brain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 29:137–142 Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF (2009) Early N terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr* 98:1254–1259

Crivceanscaia Larisa  
**MODIFICĂRILE GAZELOR SANGVINE ÎN FUNCȚIE DE METODA SUPTULUI RESPIRATOR  
LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR**

IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

**SUMMARY**

**BLOOD GASES CHANGES DEPENDING ON RESPIRATORY SUPPORT IN PREMATURE NEWBORNS**

*There are studies suggesting that newborns in the first ours of life develops transient metabolic acidosis. In preterm newborns at the first stage, it is usually partially compensated by pulmonary hyperventilation. In this study we have proposed to evaluate blood gas changes during stabilization of prematures, including transportation, depending on the method of respiratory support in the delivery room, and surfactant administration. The study is based on 750 preterm newborns, less than 34 g.a. borned at IMSP IMC wich received surfactant by LISA method.*

*As a result of the analysis of blood gas changes according to the respiratory support method in the delivery room and transportation to NICU we have got: newborns from 3rd group had the highest pH level ( $7.34 \pm 0.05$ ) ( $p < 0.01$ ), higher  $PO_2$  levels ( $29.68 \pm 13.63$ ) compared with group 1 ( $22.98 \pm 13.83$ ), ( $p = 0.016$ ), higher  $SaO_2$  level (during transportation –  $63.3\% \pm 18.2$ , at admission in NICU – to  $74.7\% \pm 12.7$ ) comparing with group 1 ( $60.1\% \pm 18.0$ , to  $69.5\% \pm 14.8$ ) and group 2 ( $40.6\% \pm 15.7$ , to  $67.2\% \pm 14.1$ ) ( $p < 0.01$ ).*

**REZUMAT**

*Există studii ce sugerează că în primele ore după naștere la nou-născut se dezvoltă acidoza metabolică tranzitorie. La nou-născuții prematuri la prima etapă, de obicei, aceasta este parțial compensată prin hiperventilare pulmonară. În acest studiu ne-am propus de a evalua modificările gazelor sanguine în perioada de la naștere până la stabilizare a nou-născutului prematur, inclusiv în timpul transportării nou-născutului, în funcție de metoda de suport respirator în sala de naștere și de transportare și de administrare a surfactantului. Studiul are la baza un grup de 750 nou-născuți prematuri, cu termenul de gestație  $\leq 34$  săptămâni, divizați în 3 loturi: lotul I – 476 nou-născuți prematuri născuți în IMSP IMC (maternitate de nivel III), lotul II – 240 nou-născuți prematuri transferați din maternități de nivel I și II prin intermediul AVIASAN la nivelul III și lotul III – 34 nou-născuți prematuri născuți în IMSP IMC Chișinău cărora li s-a administrat surfactant prin metoda LISA (Less Invasive Surfactant Administration).*

*În rezultatul analizei modificărilor gazelor sanguine în funcție de metoda de suport respirator în sala de naștere și de transportare în secția de reanimare am obținut: copiii din lotul 3 cu suport respirator non-invaziv – T-piece, au avut media pH cea mai mare ( $7.34 \pm 0.05$ ) ( $p < 0.01$ ), valori ale  $PO_2$  mai mari ( $29.68 \pm 13.63$ ) în comparație cu lotul 1 ( $22.98 \pm 13.83$ ), ( $p = 0.016$ ), valori medii ale saturației oxigenului (în timpul transportării –  $63.3\% \pm 18.2$ , la internare în secție – până la  $74.7\% \pm 12.7$ ) în comparație cu cele înregistrate în lotul 1 ( $60.1\% \pm 18.0$ , cu creștere până la  $69.5\% \pm 14.8$ ) și lotul 2 ( $40.6\% \pm 15.7$ , cu creștere până la  $67.2\% \pm 14.1$ ) ( $p < 0.01$ ).*

Molteno ș.a sugerează că în primele ore după naștere la nou-născut se dezvoltă acidoza metabolică tranzitorie, cauzată de acumularea în exces a produșilor acizi rezultați în urma hipoxemiei datorită micșorării fluxului feto-placentar în timpul contracțiilor uterine. Astfel, acidoza metabolică este constatată în următoarele condiții: pH  $< 7.35$ ; BE mai mic de  $-5$  meQ/l; concentrația bicarbonatului  $< 17$  mmol/l și  $PCO_2 < 47$  mmH<sub>2</sub>O.

Acidoza metabolică la nou-născuții prematuri la prima etapă, de obicei, este parțial compensată prin hiperventilare pulmonară, care poate duce la hipocarbie. Acest fapt se explică prin stimularea chemoreceptorilor

centrului respirator de către ionii de hidrogen. Din această cauză se poate produce micșorarea moderată a pH. În condițiile dereglării mecanismelor respiratorii de compensare la nou-născutul prematur, scăderea pH poate fi bruscă, cu instalarea acidozei metabolice. S-a determinat relația direct proporțională a nivelului pH din cordonul ombilical și vârsta de gestație și s-a stabilit că nivelul pH din artera ombilicală la majoritatea nou-născuților este de 7.1. Valorile EAB obținute din sângele venos ombilical sunt relevante pentru stabilirea pH la nou-născutul prematur.

Primele încercări de a studia valorile EAB în dinamică au demonstrat că peste 12 ore după naștere

devierea pH spre acidoză practic lipsește. Pe de altă parte, există studii care au demonstrat prezența acidozei metabolice la 4-5 zile de viață.

Analiza valorilor pH din cordonul ombilical în lotul studiat a determinat valori de la 6.50 până la 7.57 (media  $7.33 \pm 0.12$ ). În funcție de nivelul maternității, s-a notat în lotul 2 valoarea cea mai mică a pH –  $7.07 \pm 0.38$  (de la 6.46 până la 7.68), pe când în lotul 1 și 3 aceste valori au fost cuprinse între 7.33 și 7.34 [ $H_{KW} = 8.91, p = 0.038, 95\%_{CI}$ ]. Aceasta poate fi explicat prin nivelul conduitei sarcinii și nașterii. De menționat că în lotul 2 diapazonul de variație a pH a fost foarte mare, ceea ce a determinat o eroare standard mare pentru acest lot ( $0.19_{SE}$ ) comparativ cu lotul 1 și 3 ( $0.01_{SE}$ ) [Figura 1].

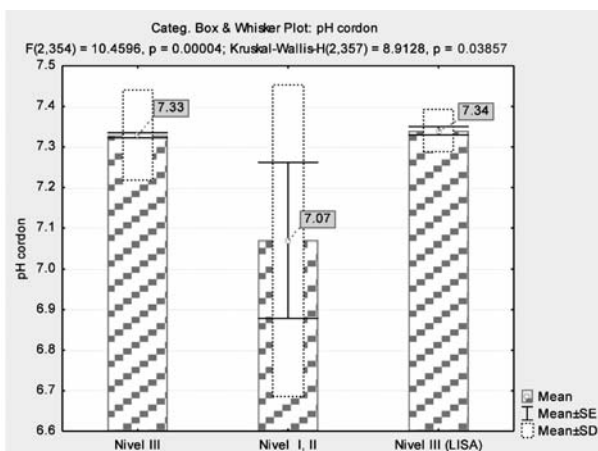


Fig. 1. Valorile medii ale pH-ului din cordon în loturile de studiu (lotul 1 vs lotul 2 –  $p < < 0.000$ ; lotul 1 vs lotul 3 –  $p < < 0.89$ ; lotul 3 vs lotul 2 –  $p < < 0.000$ )

Tabelul 1.

**Testul pentru compararea valorilor pH-ului din cordon în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances	20.16457	0.000000
Kruskal-Wallis Test	8.9128	0.03857

În studiu a fost stabilită dinamica valorilor pH începând din sala de naștere (din cordon), apoi la internarea în secția RTI NN și repetat la apariția semnelor de detresă respiratorie. În total au fost fixate valori ale pH în 14 evenimente. Evaluarea stării copiilor prin valorile pH-ului la momentele analizate prezintă diferențe semnificative atât între valorile medii ( $F=3.05, p=0.0001$ ), cât și între limitele acestora ( $H_{KW}=2.36, p=0.002, 95\%_{CI}$ ), ceea ce indică variații semnificative ale valorilor minime și maxime înregistrate în evoluția nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. [Tabelul 2, Figura 2].

Tabelul 2.

**Testul pentru compararea valorilor pH-ului în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	3.055141	0.000107
Kruskal-Wallis Test - H	2.367131	0.002936

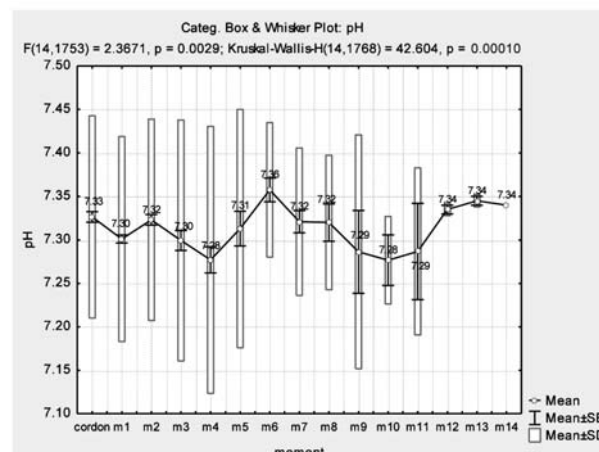


Fig. 2. Valorile medii ale pH-ului în dinamică ( $p=0.0001$ )

De menționat că la inițierea supravegherii, în perioada de stabilizare a nou-născutului prematur (primele 5 momente: sala de naștere, la internare în secție, perioada stabilizării respiratorii și hemodinamice) s-a înregistrat o scădere a valorilor medii ale pH în paralel cu scăderea semnificativă ( $p=0.0001$ ) a valorilor minime și creșterea valorilor maxime ale pH, în comparație cu valorile pH din cordon. În perioadele următoare, în apariția modificărilor stării generale a nou-născutului prematur mai mic de 34 s.g. (momentele 6-14) s-a remarcat o deviație standard mică a valorilor pH, cu diferență mică între valorile minime și maxime înregistrate. Astfel, a fost evidențiată o stabilizare a pH-ului nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. la nivelul întregului lot [Figura 3].

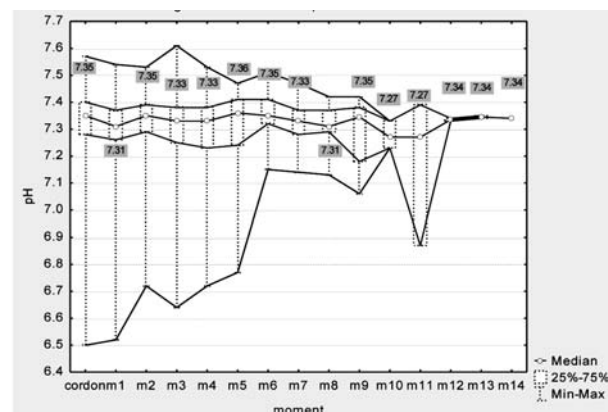


Fig. 3. Valorile mediane, minime și maxime ale pH-ului în dinamică



Studiul nivelului pH la nou-născutul prematur cu vârsta mai mică de 34 s.g. în funcție de nivelul maternității a evidențiat că nou-născuții de la nivelul I și II au avut valori foarte mici ale pH ombilical  $7.07 \pm 0.38$  (de la 6.5 până la 7.3), ceea ce a determinat necesitatea transportării acestor copii la maternitatea de nivelul III. Acești copii au fost stabilizați pretransport și în timpul transportării. De menționat că la momentul internării în RTI NN s-a determinat o evoluție progresivă pozitivă a valorilor EAB. Luând în considerare că în lotul 1 au fost incluși copii cu vârsta de gestație mai mică decât în lotul 2, ei au fost mai expuși de dezvoltarea acidoză metabolică, iar stabilizarea pH-ului a necesitat mai mult timp, cu examinări repetate ale EAB. De menționat că, deși la nivelul III (lotul 3) au fost copii care au primit surfactant prin metoda LISA, iar vârsta lor de gestație a fost mai mică în comparație cu lotul 1, aceștia au fost stabilizați mai rapid (deja de la al șaselea moment nu au necesitat monitorizarea EAB) [Figura 4].

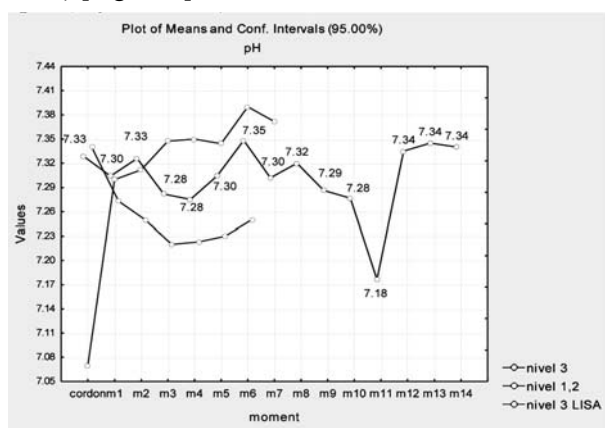


Fig. 4. Valorile medii ale pH-ului în dinamică vs loturile de studiu ( $p < 0.000$ )

Tabelul 3.

**Testul pentru compararea valorilor pH-ului în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	3.022285	0.000000
Kruskal-Wallis Test - H	2.575284	0.000009

Am fost tentați să studiem indicii minimi ai pH în diferite momente: la naștere, la internare în secție, la agravarea sau ameliorarea stării clinice, la modificarea parametrilor sau tipului de suport respirator, iar ultima evaluare – la excluderea completă de la suport respirator. Astfel, valorile cele mai mici ale pH în cordonul ombilical și la internare în secția RTI NN (momentele 1 și 2) au fost la copiii din lotul 2 în comparație cu lotul 1 și 3 ( $p=0.00$ ).

De menționat că nou-născuții prematuri din lotul 3, care au primit surfactant prin metoda LISA, au avut

cel mai puțin timp de aflare la suport respirator, urmat de lotul 2 – copiii care au fost transportați de la nivelul I și II; mai mult au necesitat suport respirator copiii din lotul 1. Această observație susține ideea că metoda non-invazivă LISA reduce timpul de aflare la suport respirator [Figura 5].

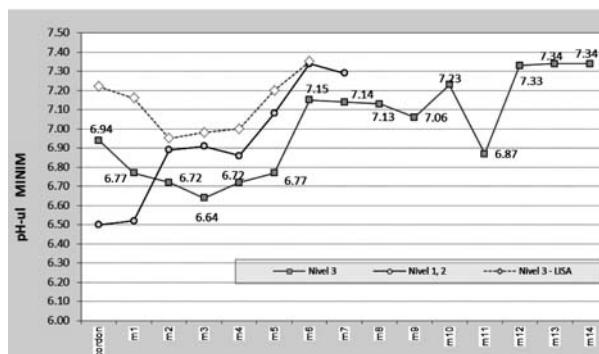


Fig. 5. Valorile minime ale pH-ului în dinamică vs loturile de studiu ( $p=0.000$ )

**Valoarea presiunii parțiale a oxigenului la nou-născuții prematuri**

Conform ghidului Vermont Oxford Network, definiția SDRDS include  $PO_2$  mai mic de 50 mmHg în aerul de cameră, necesitatea administrării oxigenului suplimentar pentru menținerea  $PO_2 > 50$  mmHg sau a valorilor saturației oxigenului prin metoda pulsoximetriei  $> 85\%$  și prezența semnelor de SDRDS la examenul radiografic efectuat în primele 24 de ore.

Dacă  $PO_2$  în sânge se află în limitele fiziologice, atunci el nu influențează alți indicatori ai EAB. În caz de hipoxie marcată se instalează glicoliza anaerobă cu producerea lactatului și instalarea acidozei metabolice [30].

Valorile  $PO_2$  în studiu au fost determinate cu respectarea aceleiași metodologii: inițial din cordon, apoi în dinamică. Astfel, valorile medii ale  $PO_2$  au prezentat o creștere semnificativă ( $F_{ANOVA} = 24.23$ ,  $p=0.0001$ ) după primele 5 min. postnatal, de la  $24.5 \pm 15.05$  până la  $44.07 \pm 20.71$  la internare în secție. Pe parcursul supravegherii, de asemenea, s-a evidențiat o creștere a  $PO_2$  la nou-născuții prematuri până la  $69.65 \pm 6.29$  [Tabelul 4, Figura 6].

Tabelul 4.

**Testul pentru compararea valorilor  $PaO_2$  în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	1.679047	0.053634
ANOVA Test - F	24.23048	0.00

În studiu, în prima parte a intervalului de supraveghere a nou-născuților prematuri mai mici de 34 s.g. s-au înregistrat valori maxime ale  $PO_2$  cuprinse între

106.6 și 226.4 și valori minime între 0.4 și 12.10. Analiza valorilor cuartileide 75% indică faptul că în a doua perioadă de supraveghere doar 25% din nou-născuții prematuri au prezentat valori ale  $PO_2 > 70$  [Figura 7].

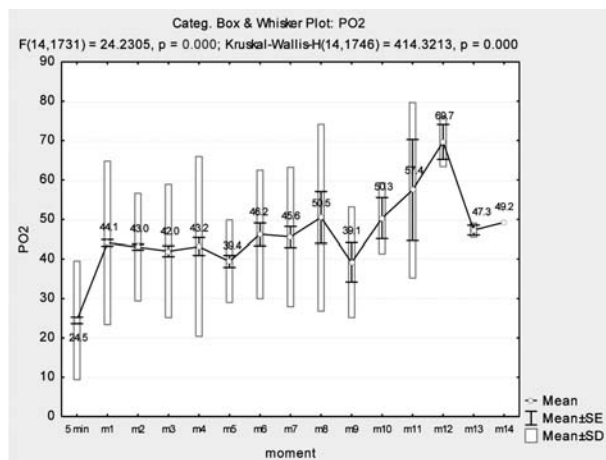


Fig. 6. Valorile medii ale  $PO_2$  în dinamică ( $p=0.000$ )

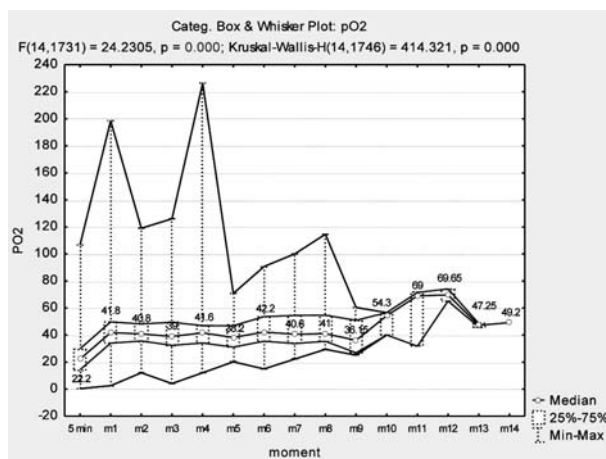


Fig. 7. Valorile mediane, minime și maxime ale  $PO_2$  în dinamică ( $p=0.000$ )

A fost analizată creșterea  $PO_2$  în dinamică în funcție de nivelul maternității, care a demonstrat că creșterea  $PO_2$  a avut loc semnificativ în toate loturile de studiu, dar cel mai rapid în lotul 3. În lotul 1 și 2 această creștere a fost mai lentă, menținându-se la valori inferioare [Figura 8].

Tabelul 5.

**Testul pentru compararea valorilor  $PO_2$  în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	4.536441	0.000
Kruskal-Wallis Test – H	14.81876202	0.000

Studierea valorilor minime ale  $PO_2$  la copiii născuți prematur a demonstrat că cele mai mici valori ale  $PO_2$

au fost în lotul 1, iar în lotul 3 (copiii care au primit surfactant prin metoda LISA) valorile minime ale  $PO_2$  sunt cele mai înalte. În lotul 2 s-au înregistrat valori intermediare ale minimeii  $PO_2$  [Figura 9].

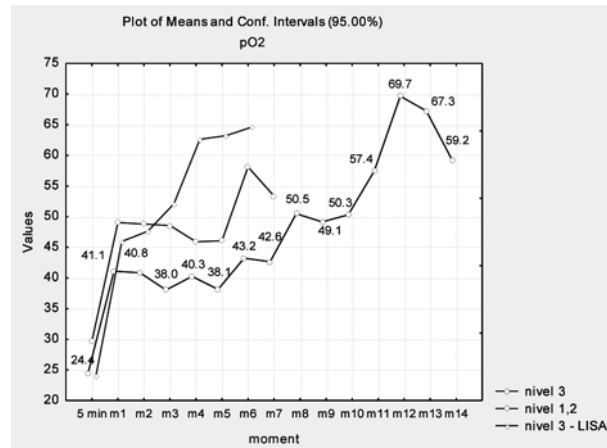


Fig. 8. Valorile medii ale  $PO_2$  în dinamică vs loturile de studiu

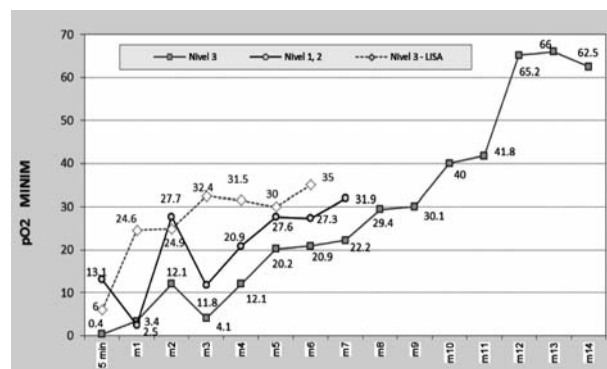


Fig. 9. Valorile minime ale  $PO_2$  în dinamică vs loturile de studiu

Valorile maxime ale  $PO_2$  la prematuri mai mici de 34 s.g. au fost cele mai apropiate de valorile optime (35-45 mm Hg) în lotul 3 în comparație cu lotul 1 și 2. Comparația valorilor maxime ale  $PO_2$  în funcție de metoda de administrare a surfactantului a evidențiat valori maxime mai mari ale  $PO_2$  la nou-născuții care au primit surfactant prin metoda LISA [Figura 10].

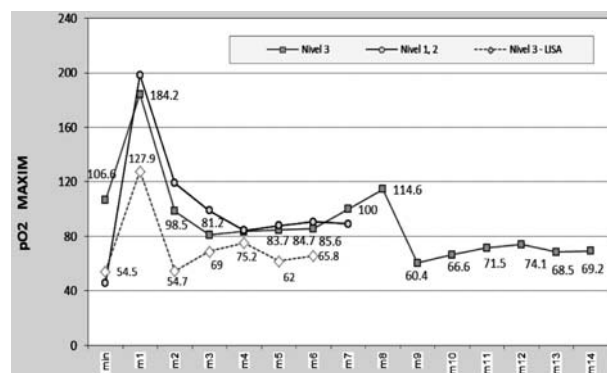


Fig. 10. Valorile maxime ale  $PO_2$  în dinamică vs loturile de studiu

Se recomandă corectarea hiperoxiei deoarece aceasta este cauza frecventă a celor mai grave complicații: DBP, ROP, ischemia cerebrală, hemoragia periventriculară și formarea microatelectaziilor pulmonare. Corectarea valorilor PO<sub>2</sub> la timp este un indicator fidel al dinamicii pozitive a tulburărilor respiratorii [2].

### Modificările presiunii parțiale a bicarbonatului la diferite intervale de timp

Bicarbonatul, componentul respirator al echilibrului acido-bazic, poate scădea în cazul hiperventilării și poate cauza alcaloză respiratorie. Totuși, modificările PCO<sub>2</sub> pot fi și cauza compensării pulmonare în urma unei alcaloze metabolice. Hipercarbă se caracterizează prin următorii indicatori: pH <7,35, BE> -5, PCO<sub>2</sub>> 44 mmHg și poate apărea în obstrucția căilor respiratorii, tulburări de dezvoltare a plămânilor, aspirație pulmonară, atelectazii, SDRDS, edem pulmonar, apnee, DBP[3].

În studiu au fost analizate valorile PCO<sub>2</sub> la aceleași etape stabilite, astfel în întregul lot s-au notat deviații mai mari ale valorilor PCO<sub>2</sub> în prima perioadă de urmărire. În sala de naștere, în cordonul ombilical, media PCO<sub>2</sub> a fost 39.6±13.1, valorile fiind cuprinse între 4.4 și 95.3. De menționat că în momentele următoare, aceste valori minime au fost cuprinse între 5.5 și 13.6, iar valorile medii maxime – între 95.3 și 96.4, cu extreme până la 261.0. Din momentul 4 valorile medii ale PCO<sub>2</sub> au notat o stabilizare, astfel la finele supravegherii (momentul 14) media PCO<sub>2</sub> a fost 53.1 ±8.3 [Tabelul 6, Figura 11].

Tabelul 6.

### Testul pentru compararea valorilor PCO<sub>2</sub> în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances – F	1.012403	0.437499
Kruskal-Wallis Test – H	35.5397	0.0012

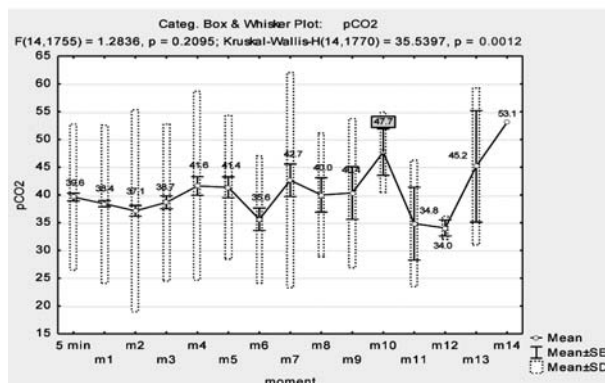


Fig. 11. Valorile medii ale PCO<sub>2</sub> în dinamică (p=0.001)

Analiza valorilor mediane, minime și maxime ale PCO<sub>2</sub> a înregistrat variații mai mari în prima perioadă

de supraveghere, cu normalizarea acestor indici în dinamică începând cu momentul 4. Astfel, la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. a fost compensată rapid acidoza respiratorie prin administrarea suportului respirator adecvat [Figura 12].

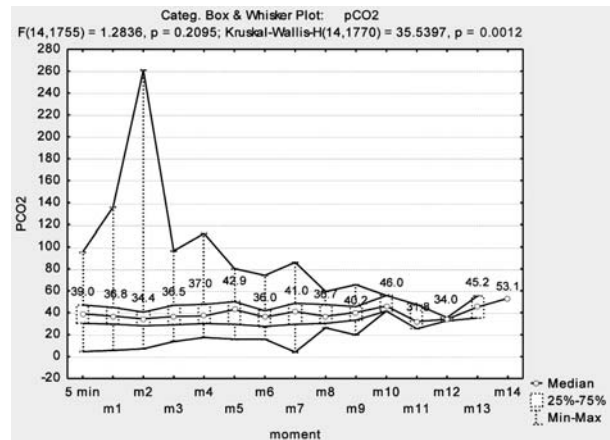


Fig. 12. Valorile mediane, minime și maxime ale PCO<sub>2</sub> în dinamică

Analiza valorilor PCO<sub>2</sub> din sângele capilar la nou-născuții prematuri în funcție de nivelul maternității a notat că media PCO<sub>2</sub> la nou-născuții prematuri din lotul 1 a fost 40.03±13.36, în lotul 2 – 40.45±6.27, în timp ce în lotul 3 nivelul PCO<sub>2</sub> a fost cel mai mic – 34.2±9.75. De menționat că la momentul transferului în secția RTI NN, nivelul PCO<sub>2</sub> a crescut considerabil la copiii din lotul 3, media fiind 41.75±17.93, iar în loturile 1 și 2 s-a constatat o micșorare a indicelui PCO<sub>2</sub> (39.67±13.73 vs 35.64±14.3). Din momentul 6, nou-născuții din lotul 3 au fost stabili și excluși de la suport respirator, în timp ce copiii din lotul 1 au necesitat o stabilizare mai îndelungată, atingând valorile medii ale PCO<sub>2</sub> la momentul 14 (media PCO<sub>2</sub> 43.1±0) [Tabelul 7, Figura 13].

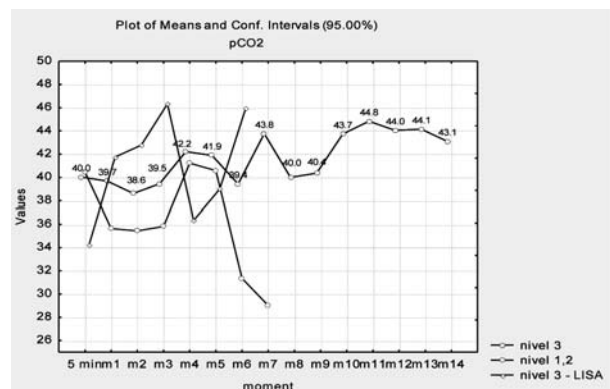


Fig. 13. Valorile medii ale PCO<sub>2</sub> în dinamică vs loturile de studiu (p=0.003)

Studierea dinamicii valorilor minime ale PCO<sub>2</sub> a relevat o dinamică mai lentă a acestor valori în lotul 1. Astfel, valoarea minimă a PCO<sub>2</sub> din sala de naștere a crescut lent

de la 4.4 până la 53.1 la momentul 14, în timp ce în lotul 2 valoarea minimă a  $PCO_2$  a fost de 34.2, dar la momentul internării în RTI NN, s-a constatat o scădere importantă a  $PCO_2$  până la 5.5, cu creșterea lentă până la 22.8. În acest lot la momentul 7 s-a determinat o scădere bruscă a  $PCO_2$  până la 4.0, din cauza decompensării. În lotul 3 valorile minime ale  $PCO_2$  au fost în creștere de la 34.2 până la 46.0 și din momentul 6 toți acești copii au fost stabili și nu au necesitat suport respirator [Figura 14].

Tabelul 7.

**Testul pentru compararea valorilor  $PCO_2$  în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	0.709481	0.872871
Kruskal-Wallis Test - H	1.868566	0.003435

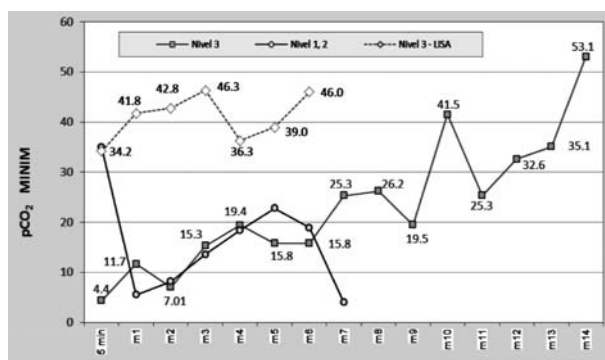


Fig. 14. Valorile minime ale  $PCO_2$  în dinamică vs loturile de studiu

Analiza valorilor maxime ale  $PCO_2$  în funcție de nivelul maternității a evidențiat o valoare maximă egală în lotul 2 și 3 (49.3 mmHg), în timp ce în lotul 1 valoarea maximă a fost de 95.3 mmHg. La internare în secție, în lotul 3 s-a semnalat o creștere rapidă a  $PCO_2$  până la 120 mmHg, în lotul 2 până la 124.7 mmHg, iar în lotul 3 – până la 135.8 mmHg. În dinamică se observă o normalizare a valorilor maxime ale  $PCO_2$ , mai rapid în lotul 3 și cel mai tardiv în lotul 1. Astfel, în lotul 1 aceste valori au atins 43.1 mmHg doar la momentul 14 în comparație cu lotul 3 – la momentul 6 ( $PCO_2 = 46.0$  mmHg) [Figura 15].

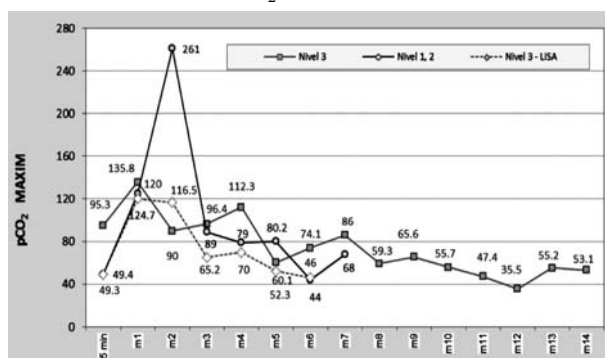


Fig. 15. Valorile maxime ale  $PCO_2$  în dinamică vs loturile de studiu

Următorul component al EAB este sistemul bicarbonatului. Funcțiile principale ale sistemului bicarbonatului sunt de a menține  $PCO_2$  în sângele arterial în limitele 35-45 mmHg și de a păstra concentrația înaltă a anionilor de bicarbonat în ser, prin eliminarea lor la nivel renal [265]. Valorile normale ale  $HCO_3$  se consideră a fi de la 19 până la 26 mEq/l.

Analiza valorilor bicarbonatului în studiu a relevat la naștere o medie de  $19.8 \pm 4.4$  mEq/l, valoarea minimă de 2.6 mEq/l și maximă de 35.6 mEq/l. În dinamică la momentul 1 aceste valori au avut o tendință de micșorare –  $18.8 \pm 5.0$  mEq/l, iar din momentul 4 – valorile  $HCO_3$  s-au normalizat, atingând către momentul 14 valoarea de  $28.3 \pm 0$  mEq/l ( $F_{KW} = 3.24$ ,  $p = 0.00004$ ) [Tabelul 8, Figura 16].

Tabelul 8.

**Testul pentru compararea valorilor  $HCO_3$  în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	2.669668	0.000710
Kruskal-Wallis Test - H	3.248241	0.000040

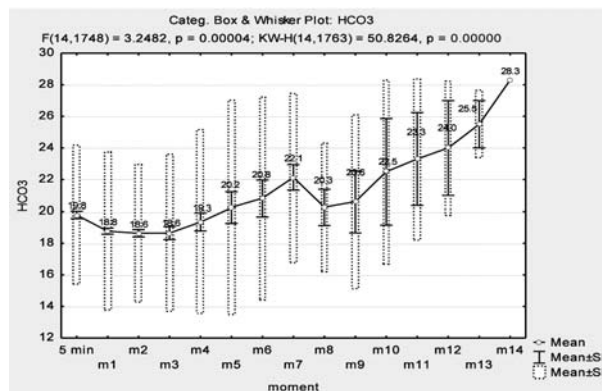


Fig. 16. Valorile medii ale  $HCO_3$  în dinamică ( $p < 0.0001$ )

Studiul valorilor medianei, minime și maxime bicarbonatului la copii a demonstrat un interval mare de variații ale valorilor  $HCO_3$  la naștere și în următoarele momente cu prezența valorilor extreme, ceea ce indică faptul că nou-născutul prematur poate prezenta valori ale  $HCO_3$  sub limita normală, dar și peste aceasta. În dinamică, începând din momentul 8, se constată o îngustare a intervalului de variație, ceea ce demonstrează normalizarea acestor valori, fără valori extreme [Figura 17].

Analiza valorilor bicarbonatului în funcție de maternitate a evidențiat o medie a bicarbonatului în lotul 1 de  $19.9 \pm 4.4$  mEq/l, în lotul 2 –  $18.3 \pm 1.6$  mEq/l, iar în lotul 3 –  $18.6 \pm 4.6$  mEq/l. De menționat că la momentul 1 (transfer în RTI NN) nivelul  $HCO_3$  a scăzut atât în lotul 3, cât și în lotul 2, în timp ce în lotul 1 s-a

menținut la aceleași valori ( $19.6 \pm 5.1$  mEq/l). Totodată, la copiii nou-născuți prematuri din lotul 3, valoarea  $\text{HCO}_3$  constant a crescut până la  $26,1 \pm 0$  mEq/l la momentul 6 (excluderea de la suportul respirator). Astfel, restabilirea cea mai rapidă a valorilor  $\text{HCO}_3$  a avut loc în lotul 3, unde a fost aplicată metoda LISA. În lotul 1 valoarea  $\text{HCO}_3$  a crescut lent și către momentul 14 a atins valori de  $28.3 \pm 0$  mEq/l, fapt care indică o stabilizare mai lentă [Tabelul 9, Figura 18].

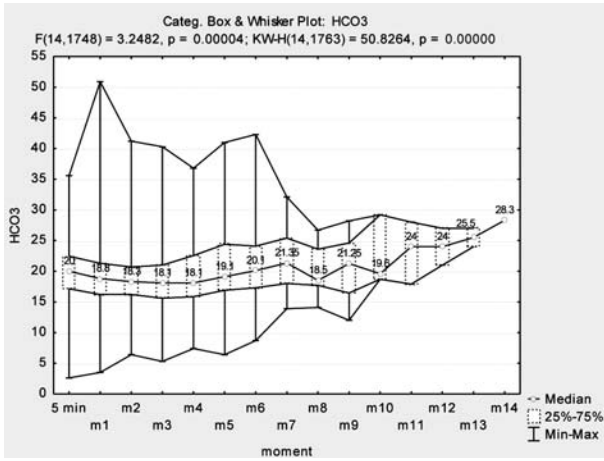


Fig. 17. Valorile mediane, minime și maxime ale  $\text{HCO}_3$  în dinamică ( $p < 0.001$ )

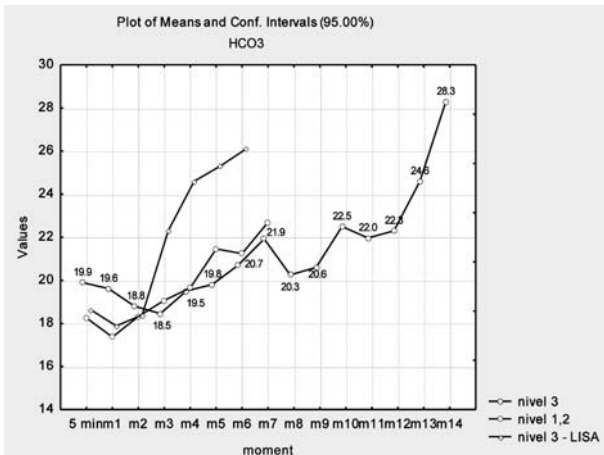


Fig. 18. Valorile medii ale  $\text{HCO}_3$  în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 9.

**Testul pentru compararea valorilor  $\text{HCO}_3$  în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	1.957107	0.001751
Kruskal-Wallis Test - H	2.941126	0.000000

Analiza valorilor minime ale  $\text{HCO}_3$  pe tot lotul a relevat cea mai mică valoare în lotul 2 (3.5 mEq/l), în lotul 3 – 4.5 mEq/l, iar în lotul 1 – 5.3mEq/l. De notat

că valoarea minimă a  $\text{HCO}_3$  a ajuns la valori normale la copiii din lotul 3 deja la momentul 5 (18 mEq/l), în timp ce la copiii din lotul 2 aceste valori au fost sub nivel și la momentul 7 (13.9). În lotul 1 valoarea minimă a  $\text{HCO}_3$  a fost atinsă mai târziu, la momentul 10. Deși în minutul 5 postnatal nou-născuții din lotul 2 au prezentat valori semnificativ mai mari comparativ cu cele ale nou-născuților din centrele de nivel III, după 5 minute valorile  $\text{HCO}_3$  au scăzut brusc. Aceasta indică degradarea bruscă a stării nou-născuților prematuri transportați de la nivelele primar și secundar. În dinamică s-a observat o creștere a valorilor  $\text{HCO}_3$  până la valorile normale în toate loturile, dar mai rapid în lotul nou-născuților care au beneficiat de terapia LISA [Tabelul 19].

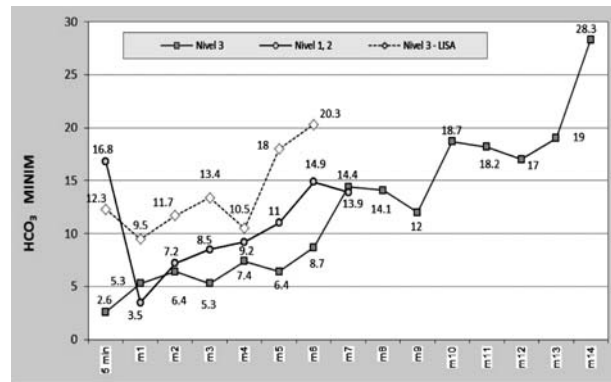


Fig. 19. Valorile minime ale  $\text{HCO}_3$  în dinamică vs loturile de studiu

Analiza valorilor maxime ale  $\text{HCO}_3$  a evidențiat valorile cele mai mici ale  $\text{HCO}_3$  în lotul 2 – 19.8 mEq/l, în lotul 3 – 25.6 mEq/l, iar în lotul 1 – 35.6mEq/l. În dinamică s-a constatat o creștere mai rapidă cu extremă până la 50.9mEq/l în lotul 1, în timp ce în lotul 3 valoarea maximă a  $\text{HCO}_3$  a fost constantă în limitele normei (de la 23.1 mEq/l până la 28.8 mEq/l). În loturile 2 și 3, valoarea maximă a  $\text{HCO}_3$  a fost mai mare de limitele maxime admise. În lotul 1 valoarea maximă a  $\text{HCO}_3$  a avut tendință spre normalizare din momentul 7.

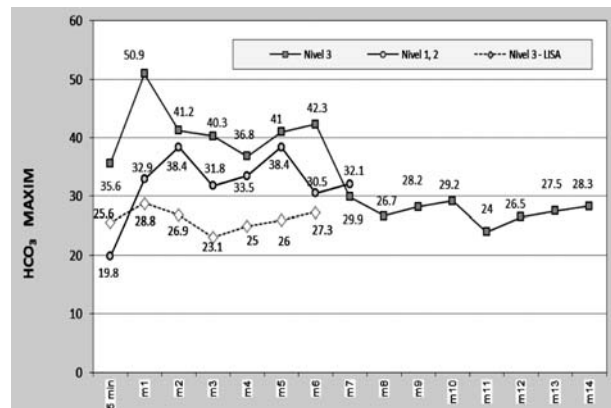


Fig. 20. Valorile maxime ale  $\text{HCO}_3$  în dinamică vs loturile de studiu

Astfel, s-a observat că la nou-născuții din lotul 3 valorile  $\text{HCO}_3^-$  nu au depășit valorile maxime admise pe toată durata supravegherii, în timp ce în lotul 2 valorile s-au menținut peste valoarea normală pe tot parcursul supravegherii [Figura 20].

#### Valoarea excesului de baze (BE) în dinamică

Valoarea excesului de baze (BE) este un indicator al devierii componentei bazice de la valoarea de referință. Devierea acestui indice în direcție pozitivă reflectă excesul componentei bazice, ca urmare, alcaloza respiratorie, iar devierea în direcția negativă reflectă deficitul componentei bazice, ca urmare, instalarea acidozei metabolice.

Analiza valorilor BE la naștere a evidențiat un deficit de baze în medie de  $-5.1 \pm 4.2$ , valoarea minimă  $-20.4$  și maximă  $+11.3$ . Valorile BE au fost evaluate în minutul 5 postnatal și în dinamică, urmărind evoluția comparativă a valorilor în funcție de lotul de studiu. De menționat că în perioada postnatală stabilizarea nou-născuților prematuri a fost lentă în întregul lot. Astfel, deficitul de baze la momentul 13 a atins valori de  $-2.15 \pm 4.35$ , valoarea minimă  $-6.5$  și valoarea maximă  $+2.2$ . Valorile medii ale excesului de baze au notat creșteri semnificative ( $F_{\text{KW}} = 5.84$ ,  $p < 0.01$ ) în dinamică. S-a ajuns de la valori medii de  $7.28 \pm 5.29$  ( $-7.69 - -6.87$ ) la valori de  $-2.15 \pm 6.15$ , remarcându-se faptul că valorile prezintă intervale mari de variație ( $F_{\text{Levene}} = 2.75$ ,  $p = 0.00047$ ). Valorile medii ale deficitului de baze (BE) au fost inferioare față de valorile normale în primele zile postnatal, ajungându-se la valori medii de  $-7.58 \pm 6.61$  ( $-8.87 - -6.28$ ), aspect ce confirmă problemele postnatale ale nou-născuților prematuri [Tabelul 10, Figura 21].

Tabelul 10.

#### Testul pentru compararea valorilor BE în dinamică în loturile studiate

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	2.753451	0.000474
Kruskal-Wallis Test - H	5.842898	0.000000

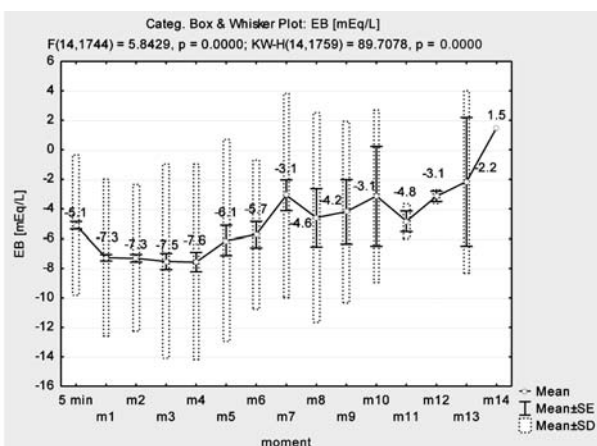


Fig. 21. Valorile medii ale BE în dinamică

Analiza medianei, minimului, maximului valorilor  $\text{HCO}_3^-$  în întregul lot a relevat o dinamică ondulatorie în limita valorilor admisibile. Totodată, s-au constatat valori extreme care s-au datorat cazurilor extrem de grave [Figura 22].

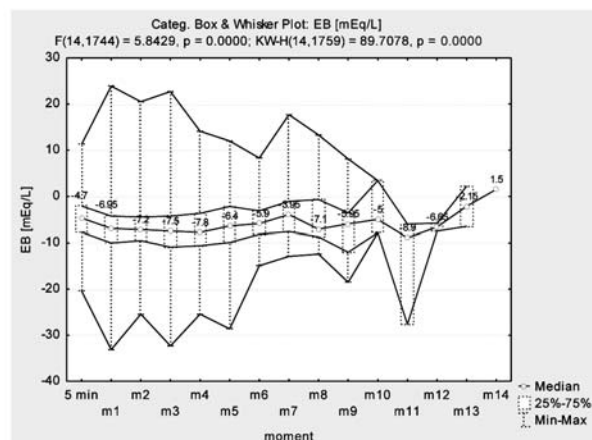


Fig. 22. Valorile mediane, minime și maxime ale BE în dinamică

Analiza valorilor medii ale BE la nou-născuții prematuri mai mici de 34 s.g. în funcție de nivelul maternității a notat la naștere valoarea BE în lotul 1 de  $-4.9 \pm 4.8$ , cu extrema minimă până la  $-20.4$  și maximă de  $+11.3$ . În acest lot valorile minime ale BE au fost până la  $-28.6$  la momentul 5. Analiza valorilor BE în lotul 2 a evidențiat un deficit de baze de la momentul 1 până la momentul 7, de la  $-8.4 \pm 5.5$  până la  $-4.3 \pm 7.5$ . La copiii din acest lot s-a remarcat un deficit de baze extrem până la  $-33.1$ . Prin contrast, la copiii din lotul 3 (copiii care au primit surfactant prin metoda LISA) s-a înregistrat un exces de baze minim, astfel, la momentul 6 s-a notat stabilizarea lor, media fiind de  $-2.3 \pm 0$  [Tabelul 11, Figura 23].

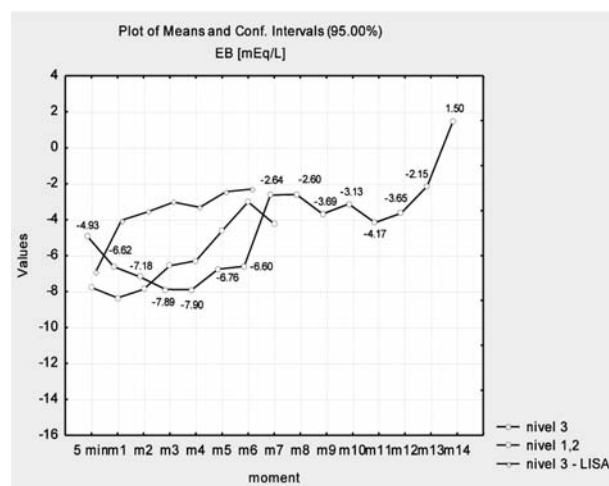


Fig. 23. Valorile medii ale BE în dinamică vs loturile de studiu

Tabelul 11.

**Testul pentru compararea valorilor BE în dinamică în loturile studiate**

Test	95% interval de confidență	P
Levene Test of Homogeneity of Variances - F	1.737826	0.008892
Kruskal-Wallis Test - H	3.899381	0.000000

Așadar, la copiii din lotul 3 (nivel III – LISA) valorile minime ale BE au crescut semnificativ și s-au menținut la valori superioare în comparație cu celelalte două loturi analizate. În cazul nou-născuților din lotul 1 (nivel III) s-a constatat că valorile minime au crescut semnificativ, dar au fost cazuri care nu au prezentat o evoluție pozitivă a BE. Aceeași situație s-a observat în cazul copiilor din lotul 2 (nivel I sau II) [Figura 24].

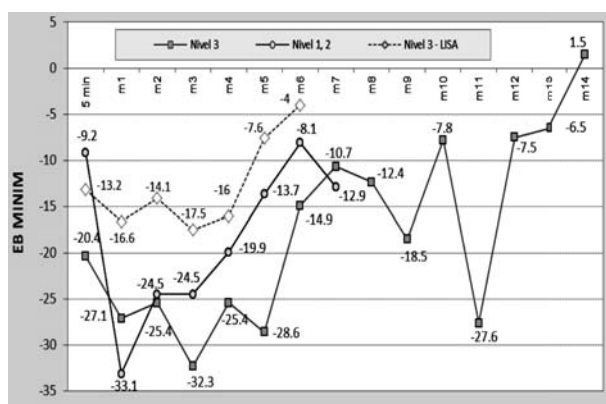


Fig. 24. Valorile minime ale BE în dinamică vs loturile de studiu

**Concluzii:**

1. Valorile pH din cordonul ombilical au fost semnificativ mai mici în lotul 2 –  $7.07 \pm 0.38$  vs lotul 1 –  $7.33 \pm 0.11$  și lotul 3 –  $7.34 \pm 0.05$  ( $H_{KW} = 8.91$ ,  $p = 0.038$ ,  $95\%_{CI}$ ). De menționat că în lotul 2 diapazonul de variație a pH a fost foarte mare, ceea ce a determinat o eroare standard mare pentru acest lot ( $0,19_{SE}$ ) comparativ cu loturile 1 și 3 ( $0,01_{SE}$ ).

2. Valorile  $HCO_3$  au scăzut în prima parte a intervalului de urmărire (2-3 zile) în toate loturile, după care a urmat o creștere semnificativă a valorilor  $HCO_3$ , cu restabilirea mai rapidă a valorilor în lotul 3.

3. În studiul nostru valorile  $PaO_2$  au fost evaluate în cordon și în dinamică, urmărindu-se modificările în evoluția nou-născutului. Valorile mediei  $PO_2$  au prezentat creștere semnificativă ( $F_{ANOVA} = 24.23$ ,  $p = 0.0001$ ) după primele 5 min. postnatal  $24.5 \pm 15.05$  ( $2.87-26.03$ ) până la  $44.07 \pm 20.71$  ( $42.47-45.47$ ) la internare în secție, ceea ce demonstrează o conduită corectă în sala de naștere. Pe parcursul urmăririi s-a evidențiat o creștere până la  $69.65 \pm 6.29$  ( $13.11-126.19$ ).

**Bibliografie:**

1. Criveancaia L. Administrarea surfactantului la nou născuții prematuri. În: Revista de Științe ale Sănătății din Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences, 2017, nr 2(12), p. 92-103.

2. Criveancaia L. Displazia bronho-pulmonară la nou-născuții prematuri  $\leq 34$ sg în era surfactantului. În: Abordarea multidisciplinară a prematurului. Materialele conferinței “Zilele neonatologiei Moldave” cu participare internațională. Murighiol, România, 2017, p. 33-39.

3. Criveancaia L. Strategii terapeutice în sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant la prematuri. Chișinău: Tipografia Reclama, 2017. 160p.

4. Stratulat P., Criveancaia L., Marian M. Impactul tehnologiilor bazate pe dovezi științifice în supraviețuirea copiilor cu greutate mică și extrem de mică la naștere. În: Buletin de Perinatologie, 2013, nr 2(58) – 3(59), p. 80-94.

5. Stratulat P. ș.a. Prematuritatea: Aspecte obstetricale și neonatale. Chișinău: Foxtrot, 2013. 454 p.

6. Банкалари Э. Легкие Новорожденных. Проблемы и противоречия в неонатологии. Москва: Логосфера, 2015. 672 с.

7. Володин Р. Неонатология, национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 848 с.

8. Archana Jayaram MBBS et al. T-piece resuscitator vs self-inflating bag for preterm resuscitation: an institutional experience. In: Respiratory Care, 2013, nr 7 (58), p 12-33.

9. Christine A. Gleason, Sherin U. Avery’s Diseases of the Newborn. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. 1498 p.

10. Cole F. S, Hamvas A. Genetic Disorders Neonatal Respiratory Function. In: Pediatr. Res., 2001, no 50, p. 157-162.

11. Collins MP, Lorenz MJ, Jetton JR. Hypocapnia and other ventilation related risk factors for cerebral palsy in low birth weight infants. In: Pediatr. Res., 2001, nr 50, p. 712.

12. David G. Sweet, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update. Published online: September: 21, 2016. 14 p.

13. Davis PG, et al. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. In: Lancet, 2004, nr 364, p. 1329-1333.

14. Dawson JA, et al. Providing PEEP during neonatal resuscitation: which device is best? In: J. Paediatr. Child. Health., 2011, nr 47(10), p.698-703.

15. Dawson JA, et al. Oxygenation with T-piece vs self-inflating bag for ventilation of extremely preterm infants at birth: a randomized controlled trial. In: J. Pediatr., 2011, nr 158, p. 912-812.

Mihai Stratulat  
**FACTORII DE RISC SOCIALI ÎN EVOLUȚIA COPILOR PREMATURI CU RISC  
ÎN DEZVOLTAREA SECHELELOR NEUROLOGICE.**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

SOCIAL RISK FACTORS IN THE EVOLUTION OF PRETERM BABIES WITH RISK FOR NEUROLOGICAL SEQUELAE.

**Introduction:** Family environment factors playing a key role in the development of the child, including subsequent verbal and behavioral skills.

**Material and methods:** A prospective case-control study on 280 preterm babies, included in the Neonatal Follow-up Program between 2008-2012, was initiated. The analysis of the social factors and program adherence and compliance degree was performed and evolution the risk for sequelae development was assessed.

**Results:** Analysis of the social factors demonstrates that only low economic level, smoking and alcohol consumption is significantly associated with increased frequency of gestational age below 32 weeks ( $\chi^2=19.68$ ,  $r=-0.597$ ,  $p=0.01$ , 95%CI) and determined a non-compliance to the follow-up program of 19.78%, a significantly higher share ( $\chi^2=22.24$ ,  $p<<0.01$ ), compared to the cases with the absence of social risk. In the absence of compliance, the number of cases with unfavorable evolution (33.3%) is significantly higher, in relationship to the number of cases that presented good compliance (22.95%).

**Conclusion:** The analyzed social risk factors have demonstrated a significant impact on the gestational age. Neurological development of the child in the first 2 years of life, depending on the gestational age, has shown a significant association of unfavorable evolution for the infants with the gestational age < 32 wks.

REZUMAT

**Introducere.** Factorii de mediu familial ocupă un loc important în dezvoltarea copilului, implicit abilitățile verbale și comportamentale ulterioare ale acestor copii.

**Materiale și metode.** Studiu prospectiv caz-control, pe un lot de 280 nou-născuții prematuri, incluși în programul de Follow-up, în perioada 2008 – 2012. A fost realizată analiza factorilor sociali și aderența la programului de urmărire și gradul de complianță și evoluția riscului de dezvoltare a sechelelor.

**Rezultate.** Analiza factorilor sociali demonstrează faptul că doar nivelul economic precar, fumatul și consumul de alcool se asociază semnificativ cu frecvența crescută a cazurilor cu VG sub 32 săptămâni ( $\chi^2=19.68$ ,  $r=-0.597$ ,  $p=0.01$ , 95%CI) și a determinat o necomplianță la programul de urmărire de 19.78%, pondere semnificativ ( $\chi^2=22.24$ ,  $p<<0.01$ ) mai mare față de situația întâlnită în cazul absenței riscului social. În absența complianței numărul cazurilor cu evoluție nefavorabilă (33.3%) este semnificativ mai mare raportat la numărul cazurilor care au prezentat complianță bună (22.95%).

**Concluzii.** Factorii de risc sociali analizați au demonstrat un impact semnificativ asupra vârstei de gestație a nou-născutului. Dezvoltarea neurologică a copilului în primii 2 ani de viață în funcție de vârsta de gestație a evidențiat o asociere semnificativă a evoluției nefavorabile a copiilor cu vârsta de gestație mai mică de 32 săptămâni.

**Introducere.** Nou-născutul cu risc este prin definiție, orice nou-născut, indiferent de greutatea la naștere sau de vârsta gestațională, care are probabilitate mai mare decât media de mortalitate sau morbiditate, în special în primele 28 de zile de viață. Factorii de risc includ tulburări sau circumstanțe preconcepție, prenatală, natală sau postnatală care interferează cu dezvoltarea fetală, cu procesul de naștere sau împiedică adaptarea la viața extraterină, creșterea și dezvoltarea (HRIF-QCI, 2016).

Tehnologia medicală și tehnicile curente de management neonatal au dus la creșterea supraviețuirii co-

piilor cu greutate mică, foarte mică și extrem de mică la naștere și nou-născuții bolnavi (Vohr et al., 2000; Volpe, 2001). Prin urmare, acești copii sunt supuși unui risc mai înalt de a dezvolta în viitor probleme grave de sănătate, comparativ cu cei născuți la termen și sănătoși.

Pregătirea pentru externarea din maternitate începe prin identificarea nou-născuților ce prezintă riscul cel mai mare de sechele neurologice și tulburări de dezvoltare. Nou-născuții cu risc crescut prezintă o rată mare a sechelelor pe termen lung.

Externarea din maternitate a prematurilor cu risc



nu trebuie urmată numai de includerea în programele de follow-up, numeroase studii au demonstrat că mediul familial are un rol important în asigurarea calității vieții acestor nou-născuți. Calitatea vieții unei persoane depinde de abilitățile sale (Beauchamp & Childress, 2013). Dezvoltarea copilului poate fi optimizată prin programe de intervenție care implică îmbunătățirea calităților parentale, suplimentare nutrițională și îngrijiri de calitate (Jodeiry et al., 2015).

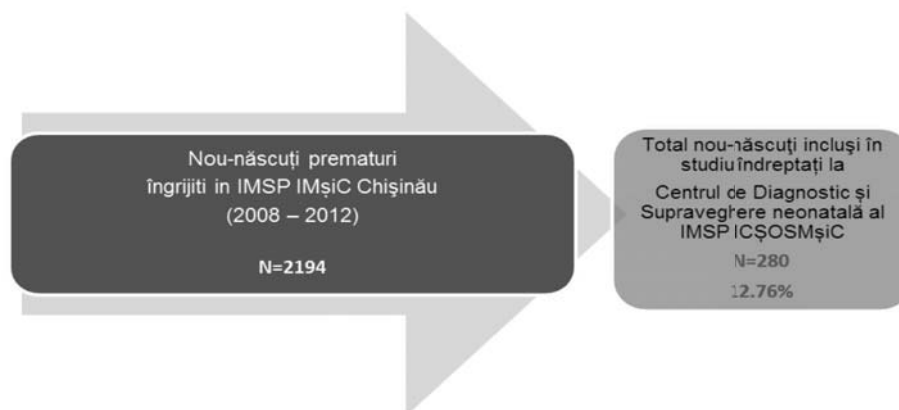
Deși prezența factorilor de risc în perioada neonatală afectează semnificativ prognosticul neurologic, factorii de mediu familial ocupă un loc important în

dezvoltarea copilului, implicit abilitățile verbale și comportamentale ulterioare ale acestor copii.

**Scopul lucrării.** Aprecierea impactului factorilor de risc sociali în evoluția copilului prematur cu risc în dezvoltarea sechelelor neurologice.

**Materiale și metode.** A fost inițiat un studiu prospectiv caz-control, în care au fost incluși toți nou-născuții externai din IMSP ICȘOSMșiC, și incluși în programul de Follow-up la Centrul de Diagnostic și Supraveghere neonatală al IMSP ICȘOSMșiC, în perioada 2008 – 2012.

Au fost incluși în studiu 280 nou-născuții prematuri.



Nou-născuții incluși în studiu au fost împărțiți în două loturi în funcție de vârsta de gestație. Lotul I a inclus nou-născuții cu vârsta de gestație mai mică de 32 săptămâni, iar lotul II – nou-născuții cu vârsta de gestație mai mare de 32 săptămâni.

Tabelul 1.

**Repartiția cazurilor în loturile de studiu**

Loturi de studiu	n	%	Total
<b>Lot I: VG&lt;32 săptămâni</b>	219	78.21%	<b>280</b>
<b>Lot II: VG ≥ 32 săptămâni (32-36 săpt.)</b>	61	21.79%	

Din cei 280 nou-născuți prematuri îndreptați la Centrul de Diagnostic și Supraveghere Neonatală, 78.2% aveau vârsta de gestație sub 32 săptămâni, iar 21.8% prematuri – între 32-36 săptămâni.

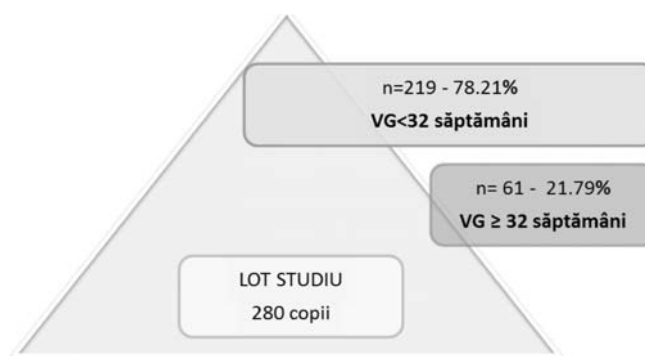


Fig. 1. Repartiția cazurilor în loturile de studiu

**Rezultate.**

**1. ANALIZA FACTORILOR DE RISC SOCIALI MEDIUL DE PROVENIENȚĂ ȘI NIVELUL MATERNITĂȚII**

Tabelul 2.

**Repartiția cazurilor în funcție de mediul de proveniență și nivelul maternității**

		Lot I -VG<32s		Lot II-VG≥32s		Total	%	95% interval de încredere	
		n	%	n	%			Chi-pătrat c <sup>2</sup>	p
<b>Nivelul maternității</b>	Nivel 1	14	6.39%	3	4.92%	17	6.1%	c <sup>2</sup> =1.009503 r=-0.0598218	p=0.60366
	Nivel 2	62	28.31%	14	22.95%	76	27.1%		
	Nivel 3	143	65.30%	44	72.13%	187	66.8%		
<b>Mediul de proveniență</b>	Urban	91	41.55%	26	42.62%	117	41.8%	c <sup>2</sup> =0.0224741 r=-0.021956	p=0.88083
	Rural	128	58.45%	35	57.38%	163	58.2%		
<b>Total</b>		<b>219</b>		<b>61</b>		<b>280</b>			

Lotul de studiu a constat din 66.8% nou-născuți proveniți din maternități de nivel III, 27.1% nou-născuți proveniți din maternități de nivel II și un număr foarte mic (6.1%) din maternități de nivel I care au fost transferați după naștere în secția de TINN de nivel III.

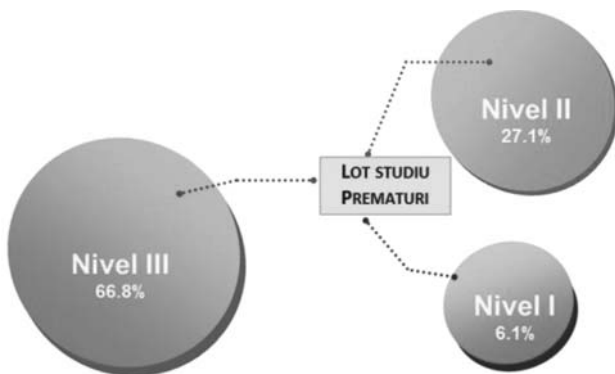


Fig. 2. Repartiția cazurilor în funcție de nivelul maternității de proveniență

Din punctul de vedere al mediului de proveniență lotul nou-născuților investigația, a fost omogen, 41.8% din cazuri provenind din mediul urban și 58.2% din mediul rural.

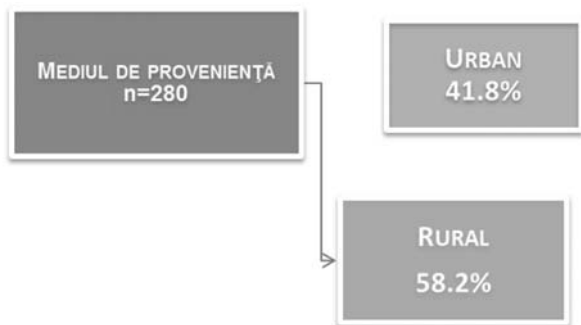


Fig. 3. Repartiția cazurilor în funcție de mediul de proveniență al nou-născuților incluși în studiu

### FACTORI SOCIALI

Repartiția cazurilor în funcție de factorii sociali și subplot de studiu

	Factori sociali	Lot I – VG<32s		Lot II - VG≥32s		Total	%	95% interval de încredere	
		n	%	n	%			Chi-pătrat c <sup>2</sup>	p
Educația mamei	Studii superioare complete	61	27.85%	23	37.70%	84	30.0%	c <sup>2</sup> =7.425897 r=-0.088320	p=0.11503
	Studii medii complete	114	52.05%	29	47.54%	143	51.1%		
	Studii primare/medii incomplete	40	18.26%	7	11.48%	47	16.8%		
	Fără studii	3	1.37%	0	0.00%	3	1.1%		
	Criteriul nu este cunoscut	1	0.46%	2	3.28%	3	1.1%		
Statutul social	Căsătorită	180	82.19%	52	85.25%	232	82.9%	c <sup>2</sup> =0.3160143 r=-0.033592	p=0.85384
	Necăsătorită	30	13.70%	7	11.48%	37	13.2%		
	Criteriul nu este cunoscut	9	4.11%	2	3.28%	11	3.9%		

Tabelul 3.

Dupa criteriul mediul de proveniență, nu a existat o asociere semnificativă cu VG ( $\chi^2=0.0224$ ,  $p=0.603$ , 95%CI), frecvența cazurilor cu VG<32 săptămâni provenite din mediul urban (41.55%) nu diferă semnificativ de cea a cazurilor provenite din mediul rural (58.45%).

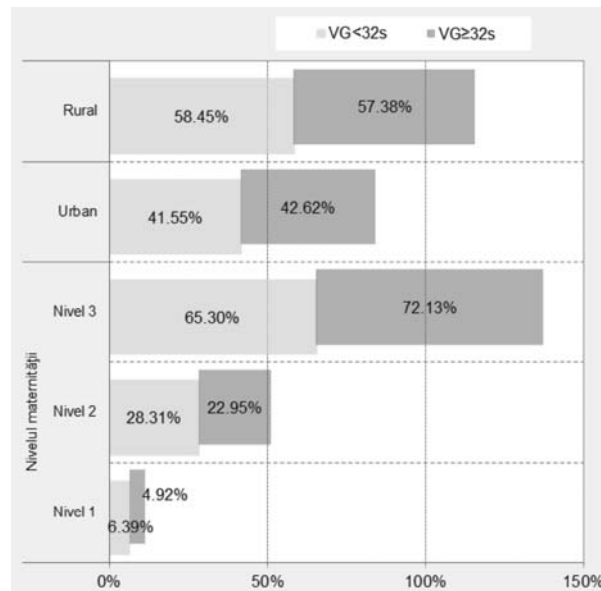


Fig. 4. Repartiția cazurilor în funcție de mediul de proveniență și nivelul maternității

Evaluarea asocierii nivelului maternității cu vârsta de gestație demonstrează absența unei corelații semnificative. Astfel, dintre nou-născuții proveniți din maternități de nivel I, 6.39% au fost cu VG<32 săptămâni, iar 4.92% au avut VG≥32 săptămâni. Din cazurile provenite din maternități de nivel III, 65.3% au fost nou-născuți cu VG<32 săptămâni, iar 72.13% au avut VG≥32 săptămâni. Aceste rezultate demonstrează că frecvența cazurilor cu VG<32 săptămâni nu prezintă o asociere semnificativă cu nivelul maternității ( $\chi^2=1.009$ ,  $r=-0.059$ ,  $p=0.603$ , 95%CI).

Vârsta mamei	< 18 ani	10	4.57%	3	4.92%	13	4.6%	$\chi^2=1.157512$ $r=-.026936$	p=0.76321
	18-25 ani	112	51.14%	34	55.74%	146	52.1%		
	26-34 ani	73	33.33%	16	26.23%	89	31.8%		
	>= 35 ani	24	10.96%	8	13.11%	32	11.4%		
Risc Social	Sărăcie	18	8.22%	2	3.28%	20	7.1%	$\chi^2=$ 19.686403 $r=-.597950$	p=0.01012
	Fumat	16	7.31%	1	1.64%	17	6.1%		
	Alcoolism	1	0.46%	0	0%	1	0.4%		
<b>Total</b>		<b>219</b>		<b>61</b>		<b>280</b>			

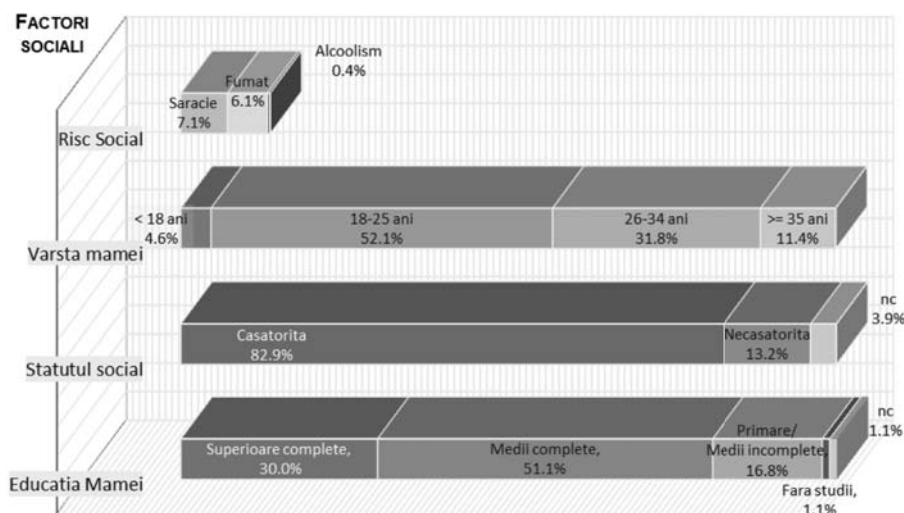


Fig. 5. Repartiția cazurilor în funcție de factorii sociali

Studiul factorilor sociali evidențiază o frecvență mare a mamei cu studii medii complete (51.1%) și studii superioare (30%), un număr foarte mic dintre acestea fiind fără studii (1.1%).

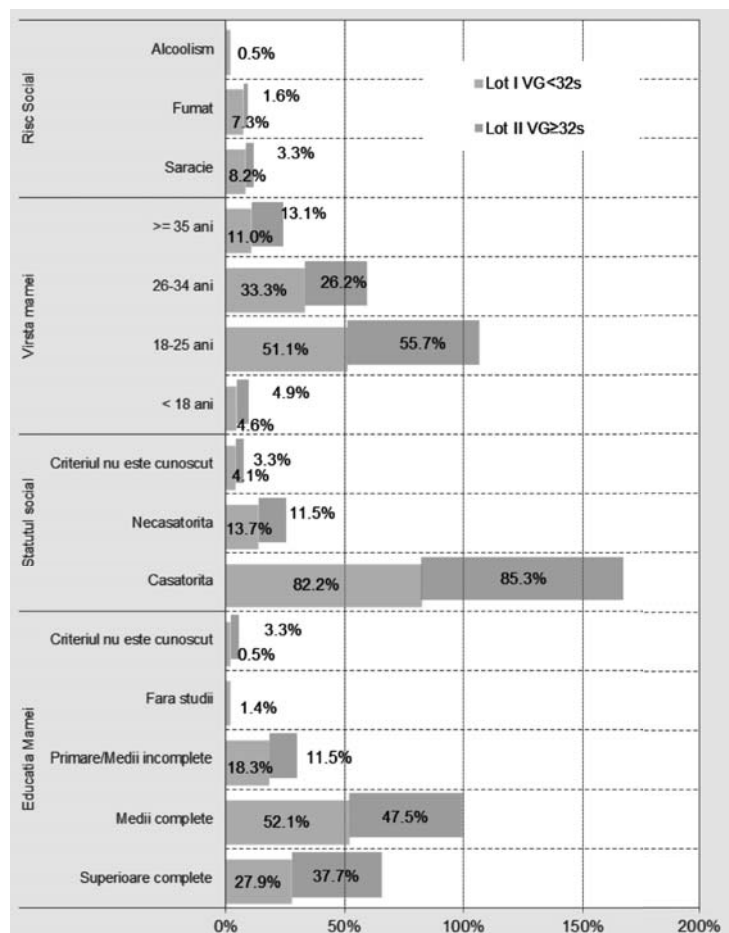
Din punctul de vedere al statutului social mamele căsătorite au reprezentat 82.9% din cazuri, în timp ce statutul de necăsătorită a fost identificat la 13.2%.

În lotul studiat mamele cu vârsta în tre 18-25 ani au reprezentat 52.1%, cele cu vârsta între 26 ani și 34 ani 31.8%, iar cu o frecvență mică (11.4%) regăsim mamele cu vârsta peste 35 ani și cele sub 18 ani (4.6%).

Factorii de risc sociali, deși prezintă o frecvență scăzută în lotul de studiu, 7.1% - sărăcie, 6.1% - mame fumătoare și 0.4% - mame consumatoare de alcool, au un impact semnificativ asupra vârstei de gestație a nou-născutului.

Analiza factorilor sociali raportați la cele două subploturi analizate create în funcție de vârsta de gestație demonstrează faptul că doar nivelul economic precar, fumatul și consumul de alcool se asociază semnificativ cu frecvența crescută a cazurilor cu VG sub 32 săptămâni ( $\chi^2=19.68$ ,  $r=-0.597$ ,  $p=0.01$ , 95%CI).

Fig. 6. Repartiția cazurilor în funcție de factorii sociali și subplotul de studiu



Astfel, în cazul nivelului economic precar 8.22% din cazuri au fost nou-născuți cu VG<32 săptămâni, în timp ce 3.28% au fost cu VG ≥32 săptămâni. Fumatul a influențat de asemenea semnificativ VG, 8.22% din cazurile cu VG<32 săptămâni au avut factor de risc prezent fumatul, în timp ce doar 3.28% din cazuri au avut VG ≥32 săptămâni și au prezentat factori de risc fumatul. Consumul de alcool a fost semnalat doar în cazul nou-născuților cu VG<32 săptămâni (0.46%).

Nivelul de educație al mamei ( $\chi^2=7.42$ ,  $p=0.115$ , 95%CI), vârsta acesteia ( $\chi^2=1.15$ ,  $p=0.763$ , 95%CI) și statutul ei social ( $\chi^2=0.316$ ,  $p=0.853$ , 95%CI) nu au prezentat asociere semnificativă cu vârsta de gestație a nou-născuților.

## 2. ADERENȚA LA PROGRAM. EVALUAREA GRADULUI DE COMPLIANȚĂ

Tabelul 4.

### Aderența la program în lotul de studiu

Nou-născuți incluși în follow-up	n	%	Total
Aderența la program	244	87.14%	280
Necomplianți	36	12.86%	

Aderența la programul de urmărire a nou-născutului cu risc din cadrul Centrului de Diagnostic și Supraveghere neonatală al IMSP ICȘOSMȘIC a fost de 87,14%. În 12,86% din cazuri nu am avut o complianță satisfăcătoare.

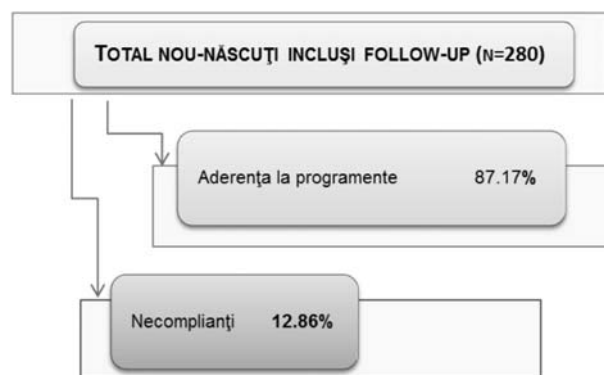


Fig. 7. Aderența la program în lotul de studiu

Tabelul 5.

### Frecvența evaluărilor în lotul de studiu

Total nou-născuți incluși follow-up	1 eval. Necomplianți	2-3 eval. Complianță slabă	Peste 4 eval. Complianță bună
n	36	57	187
%	12.9%	20.4%	66.8%

Pe parcursul urmăririi au fost programate minim 6 evaluări (3, 6, 9, 12, 18, 24 luni), 66.8% din cazuri au prezentat o complianță foarte bună.

### Gradul de complianță vs. mediul de proveniență

Mediul de proveniență reprezintă un factor important ce influențează aderența la program.

Tabelul 7.

### Aderența la programul de urmărire vs. mediul de proveniență

Aderența la program	Necomplianță	Complianță	Total	Chi-pătrat c2	P
Urban	6	111	117	10.71568	p=.00106
	5.13%	94.87%			
Rural	30	133	163		
	18.40%	81.60%			
<b>Total</b>	36	244	280		

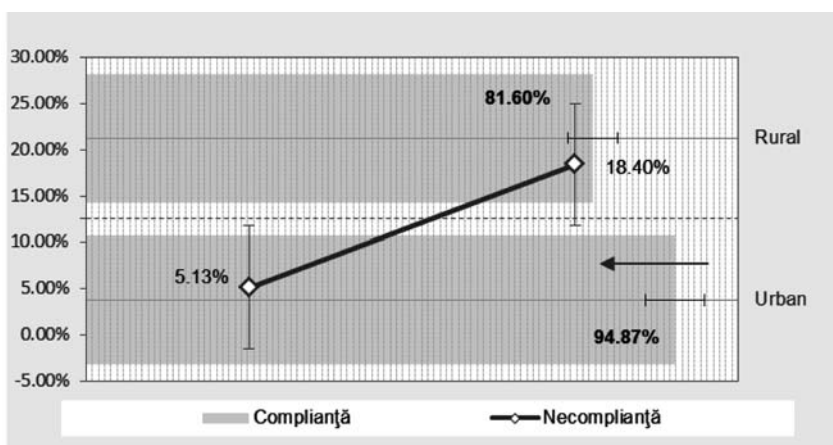


Fig. 9. Aderența la programul de urmărire vs. mediul de proveniență

În mediul urban s-a înregistrat o complianță la programul de urmărire de 94.87%, semnificativ ( $\chi^2=10.71$ ,  $p=0.00106$ ) mai mare comparativ cu cea din mediul rural (81.6%).

### Gradul de complianță vs. riscul social

Riscul social s-a constituit din trei aspecte importante: sărăcie, consumul de alcool, fumat.

Prezența riscului social a determinat o necomplianță la programul de urmărire de 19.78%, pondere semnificativ ( $\chi^2=22.24$ ,  $p<<0.01$ ) mai mare față de situația

întâlnită în cazul absenței riscului social, subgrup în care nu au fost identificate cazuri de necomplianță. Pe baza rezultatelor putem spune că aspectele sociale reprezintă un factor de risc major în urmărirea nou-

născutului prematur cu risc în dezvoltarea sechelelor neurologice.

**Corelarea aderenței la programul de urmărire vs. evoluția riscului de dezvoltare a sechelelor neurologice**

Tabelul 8.

**Aderența la programul de urmărire vs. risc social**

Aderența la program	Necomplianță	Complianță	Total	Chi-pătrat c2	P 95% interval de încredere
Risc social absent	0	98	98		
	0.00%	100.00%			
Risc social prezent	36	146	182	22.24464	p=.00000
	19.78%	80.22%			
<b>Total</b>	36	244	280	-281860	p=.00000

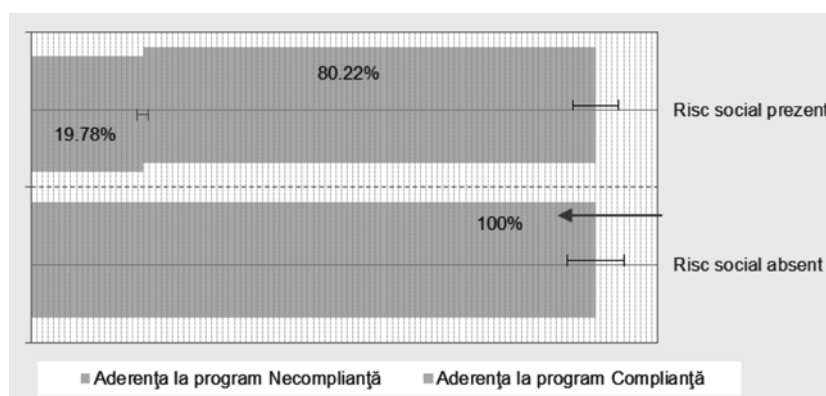


Fig. 10. Aderența la programul de urmărire vs. risc social

Tabelul 9.

**Evaluarea evoluției scorului de risc vs. gradul de complianță**

Scor de evoluție	3 grad agravat	2 grad agravat	1 grad agravat	staționar	1 grad îmbunătățire	2 grade îmbunătățire	3 grade îmbunătățire
Necoplant	2	1	9	18	4	2	0
	5.56%	2.78%	25.00%	50.00%	11.11%	5.56%	0.00%
33.33%				50.00%	16.67%		
Compliant	0	7	49	116	52	19	1
	0.00%	2.87%	20.08%	47.54%	21.31%	7.79%	0.41%
22.95%				47.54%	29.51%		

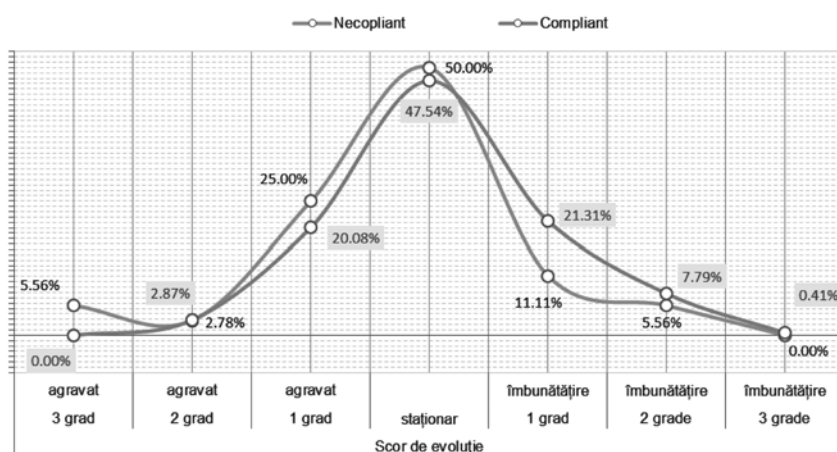


Fig. 6.9. Evaluarea evoluției scorului de risc vs. gradul de complianță

df=6	Chi-pătrat c2	P 95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - c2	15.95027	p=.01403
M-L Chi-square	14.99632	p=.02850
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	0.3645785	p=.02086

Asocierea gradului de aderență la programul de urmărire cu evoluția sugarului ( $\chi^2=15.95$ ,  $p=0.014$ ) este evidențiată prin superioritatea cazurilor cu evoluție bună în cazul complianței (29.51% vs. 16.67%). În absența complianței numărul cazurilor cu evoluție nefavorabilă (33.3%) este semnificativ mai mare raportat la numărul cazurilor din aceeași categorie, dar care au prezentat complianță bună (22.95%).

Acest rezultat atrage atenția asupra faptului că o

evaluare a gradului de risc pentru dezvoltarea tulburărilor neurologice la externarea din maternitate (evaluarea Amiel Tison) ar fi un semnal de alarmă ce ar determina responsabilizarea mamelor în urmărirea corectă a programului de monitorizare a prematurului cu risc în vederea instituirii intervențiilor recuperatorii precoce.

**Aprecierea evoluției riscului de dezvoltare a sechelelor vs. vârsta de gestație**

Tabel 6.10.

**Evaluarea evoluției scorului de risc al sugarilor în intervalul 3 luni – 24 luni (după BINS II) vs. vârsta de gestație**

Scor de evoluție	3 grade agravat	2 grade Agravat	1 grad agravat	staționar	1 grad îmbunătățire	2 grade îmbunătățire	3 grade îmbunătățire
<b>Lot I-VG&lt;32s</b>	0.91%	6.6%	21.0%	48.40%	17.03%	5.60%	0.46%
<b>Lot II-VG≥32s</b>	0.00%	1.8%	19.7%	45.90%	22.55%	10.08%	0.00%

df=6	Chi-pătrat c2	p-95% interval de încredere
Pearson Chi-pătrat - c2	15.394624	p=.039429
M-L Chi-square	15.331255	p=.032095
Coeficient de corelație (Spearman Rank R)	-.45492	p=.020849

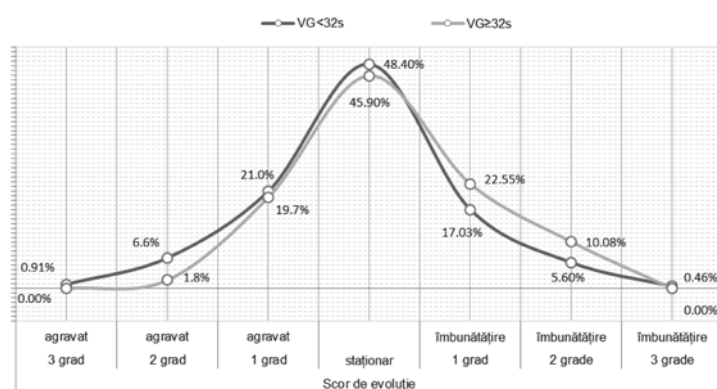


Fig. 6.10. Evaluarea evoluției scorului de risc al sugarilor în intervalul 3 luni – 24 luni (după BINS II) vs. vârsta de gestație

Evoluția dezvoltării neurologice a sugarului în intervalul 3 luni-24 luni în funcție de vârsta de gestație a evidențiat o asociere semnificativă a evoluției favorabile cu vârsta de gestație de peste 32 săptămâni și o asociere semnificativă a evoluției nefavorabile cu vârsta de gestație mai mică de 32 săptămâni.

#### Concluzii.

Factorii de risc sociali analizați au prezentat un impact semnificativ asupra vârstei de gestație a nou-născutului, nivelul economic precar, fumatul și con-

sumul de alcool se asociază semnificativ cu frecvența crescută a cazurilor cu VG sub 32 săptămâni. Indicii dezvoltării neurologice a copilului în primii 2 ani de viață, în funcție de vârsta de gestație, au evidențiat o asociere semnificativă a evoluției nefavorabile a copiilor cu vârsta de gestație mai mică de 32 săptămâni.

Prezența riscului social(nivelul economic, fumatul, alcoolul) a determinat o complianță scăzută la programul de urmărire. Mediul de proveniență reprezintă un factor important ce influențează aderența la program, cu o complianță la programul de urmărire, semnificativ mai mare în mediul urban, comparativ cu cea din mediul rural.

Asocierea gradului de aderență la programul de urmărire cu evoluția sugarului este evidențiată prin superioritatea cazurilor cu evoluție bună în cazul complianței. În absența complianței numărul cazurilor cu evoluție nefavorabilă este semnificativ mai mare.

**Pe baza rezultatelor obținute putem spune că aspectele sociale reprezintă un factor de risc major în urmărirea nou-născutului prematur cu risc în dezvoltarea sechelelor neurologice.**

Crivceansaia Larisa, Rusu Liuba  
**IMPACTUL CORIOAMNIONITEI ASUPRA NOU-NĂSCUTULUI PREMATUR**

IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

SUMMARY

THE IMPACT OF CHORIOAMNIONITIS ON THE PREMATURE NEWBORN

*The premature baby may be affected intrauterine by various agents including viruses, protozoa, virulent pathogens (Streptococcus group B, Escherichia coli), but most often the fetus is exposed to the action of the chorioamnionitis, which is partly associated with premature birth. The study is based on 279 newborns with gestation age  $\leq 34$  weeks, born in IMSP IMC, in 2017. Newborns were divided into two subgroups depending on the presence or absence of histological chorioamnionitis. 1<sup>st</sup> – 87 premature with histological chorioamnionitis and 2<sup>nd</sup> – 192 premature without histological chorioamnionitis. In this descriptive, comparative study, were appreciated the optimal time for resolving the birth. There were assessed appropriate maternal risk factors that enhance the harmful effect of the chorioamnionitis on the fetus. This study has a practical and theoretical interest in the way to optimize diagnostic methods and to choose right time for preventing premature birth.*

REZUMAT

*Fătul prematur poate fi afectat intrauterin de diferiți agenți : viruși, protozoare, agenți patogeni virulenți (Streptococul grupei B, Escherichia coli), dar cel mai frecvent fătul este expus acțiunii corioamnionitei, care parțial este asociat cu nașterea prematură [2]. Studiul este efectuat pe un număr de 279 nou-născuți cu termenul de gestație  $\leq 34$  săptămâni de gestație, născuți la IMSP IMC, în anul 2017. Nou-născuții au fost divizați în 2 subgrupuri în dependență de prezența sau lipsa corioamnionitei la examenul histologic al placentei. Primul lot a inclus 87 nou-născuți cu rezultat pozitiv pentru corioamnionita histologică și lotul 2 – fără corioamnionită. În urma acestui studiu descriptiv, comparativ au fost apreciate termenul de gestație la care sarcinile cu corioamnionită necesită a fi finalizate. Au fost apreciați factorii de risc materni asociați ce potențază efectul nociv al infecției corioamniotice asupra fătului. Acest studiu prezintă interes practic și teoretic în vederea optimizării metodelor de diagnostic și alegerea timpului optim pentru inițierea măsurilor de profilaxie a nașterii premature.*

Este acceptat unanim că nașterile premature (pînă la 30 s.g.), de regulă sunt cauzate de corioamnionită [1]. Întrucît în cele mai multe cazuri finalizarea nașterii premature este cauzată de corioamnionită, se poate de prezis că corioamnionita va avea caracter recidivant. Goldenberg și coautorii [2], care au studiat detaliat corioamnionitele, au ajuns la concluzia că este posibil ca femeile care înainte de sarcină au avut endometrită, pe parcursul sarcinii au evoluat într-o formă cronică, latentă de corioamnionită. Microorganismele cel mai frecvent asociate cu corioamnionita sunt în cea mai mare parte flora vaginală simbiotică sau microorganismele condițional patogene, ca de exemplu *Ureaplasma urealyticum* și *Mycoplasma hominis*. Există ipoteza că aceste microorganisme pătrund în țesutul uterului pe cale ascendentă din colul uterin și cauzează o infecție latentă cu tablou clinic deficitar [3]. Metoda de polimerizare în lanț (PCR) a *Ureoplasma spp.* din lichidul amniotic, permite de presupus că colonizarea nu are loc nici pînă la in-

fecția produsului de concepție, nici pînă la nașterea prematură [4].

Corioamniionul este un țesut ce comunică cu produsul de concepție și lichidul amniotic ce îl înconjoară, este în contact direct cu intestinalele și pulmonii fetalii. Astfel, dacă există semne histologice de corioamnionită sau lichidul amniotic conține marker proinflamatori, fătul este expus infecției. Necătuind la diferențele dintre corioamnionita manifestă clinic, corioamnionita histologică și corioamnionita diagnosticată în baza schimbărilor în lichidul amniotic, nu este încă clar impactul clinic al corioamnionitei asupra fătului.

Aceasta dilemă este rezolvată în Diagraa lui Ven, figura 1. Corioamnionita clinic nu corelează semnificativ cu corioamnionita histologică, iar infecția în lichidul amniotic nu întodeauna ne vorbește 1.5% despre corioamnionită asociată cu nașterea prematură.

Hitti și coautorii (19) au anunțat că valorile mari ale ale TNF- $\alpha$  în lichidul amniotic pot fi un factor de

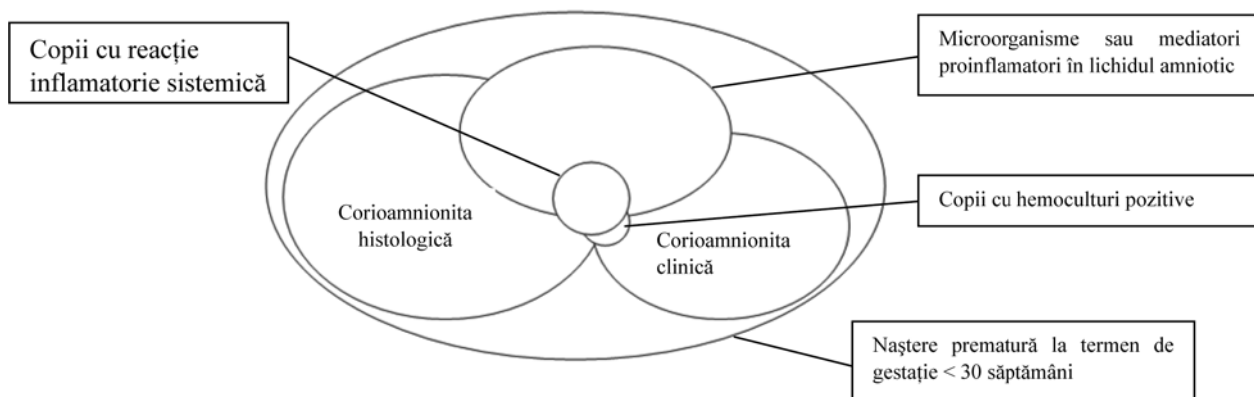


Fig. 1. Diagrama Lui Ven

prognostic pentru aflarea la ventilație mecanică, din cauza leziunilor pulmonare cauzat de corioamnionită.

În datele literaturii s-a găsit că corioamnionita poate avea atât rezultat pozitiv (o frecvență mai redusă a DBP), cât și rezultate mai puțin bune (apariția mai precoce a insuficienței respiratorii și DBP, infecție și deces).

În figura 2 este demonstrat rezultatul în cazul corioamnionitei acute și corioamnionitei cronice fără

manifestări clinice. Corioamnionita acută cauzată de microorganisme virulente, probabil, duc la afectarea pulmonară gravă și deces. Corioamnionita cronică, din contra, poate îmbunătăți starea pulmonară în direcția stimulării maturării pulmonare. DBP se poate dezvolta dacă procesul infecțios în pulmoni este intensificat de acțiunea oxigenului, ventilației mecanice sau sepsis postnatal.

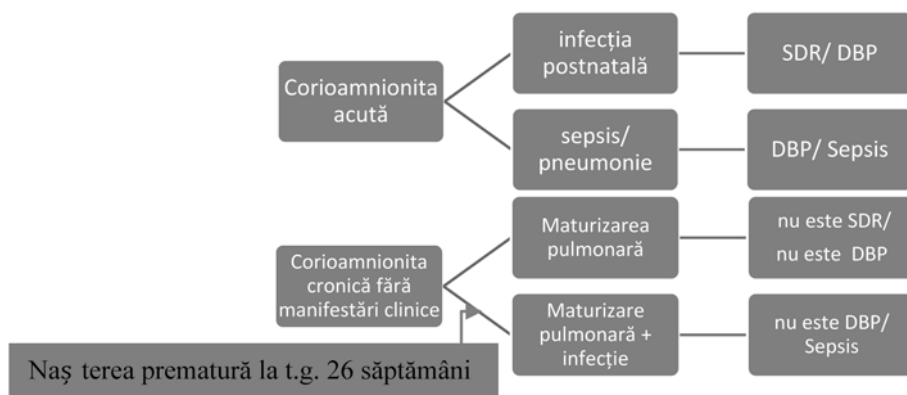


Fig. 2. Rezultatele posibile în caz de corioamnionită acută și cronică

În figura 3 este demonstrat intervalul de timp după acțiunea corioamnionitei și alți factori care sunt implicați în dezvoltarea DBP. Examinările clinice care arată o corelație între corioamnionită și DBP, insistă pe ideea că corioamnionita poate sever influența afec-

tarea pulmonară, ceea ce duce la dezvoltarea DBP. Aceste asocieri clinice nu oferă suficientă informație despre mecanismele etiopatogenetice ce dezvoltă SDR și DBP.

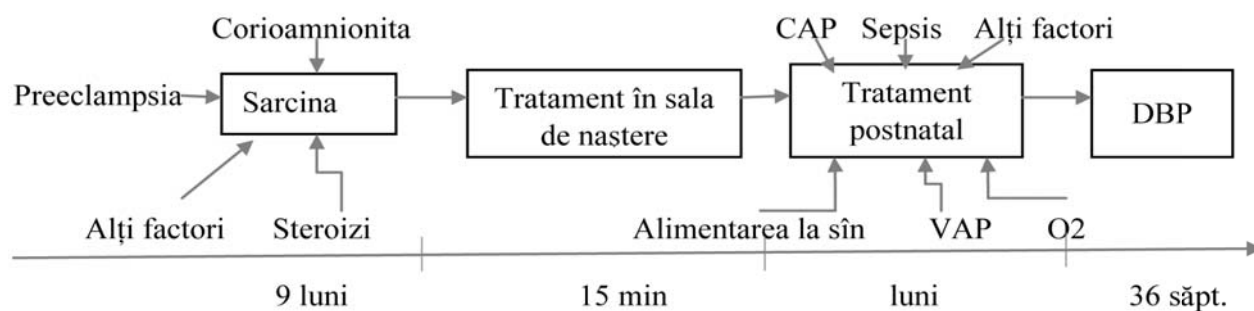


Fig. 3. Intervalul de timp după acțiunea corioamnionitei și alți factori care sunt implicați în dezvoltarea DBP.



În literatura de specialitate este actuală problema aflării termenului de gestație la care plămânii fătului pot reacționa la infecție. Întrebarea este despre cât de precoce factorii proinflamatori pot influența asupra dezvoltării pulmonare (maturizarea pulmonară)[5,6].

Se presupune că administrarea antenatală cu corticosteroizi are influența asupra modificărilor pulmonare cauzate de corioamnionită.

Această problemă prezintă importanță clinică, întrucât mai mult de 80% din gravide care sunt expuse riscului de naștere prematură pînă la 30 s.g., primesc cura antenatală cu corticosteroizi și la majoritatea nu va fi stabilit diagnosticul de corioamnionită [2]. Corioamnionita stabilită histologic deasemenea se întâlnește la majoritatea gravidelor cu ruperea prematură a pungii amniotice. Deși ruperea prematură a pungii amniotice nu este un marker categoric al corioamnionitei, la momentul actual se recomandă de inițiat corticoterapia antenatală, întrucât aceasta reduce incidența SDR și DBP [7]. În studii clinice bazate pe administrarea antenatală a corticosteroizilor s-au obținut rezultate pozitive în privința nașterilor premature, care, după cum s-a demonstrat au fost cauzate de corioamnionita stabilită la examenul histologic [8]. Lipsesc date clinice concrete despre acțiunea corticosteroizilor asupra corioamnionitei, dar este stabilit că corticosteroizii pot inhiba procesul infecțios (potențial efect pozitiv), sau pot crește riscul progresării procesului infecțios (potențial risc).

Reacția inflamatorie antenatală în pulmoni ca rezultat al corioamnionitei poate rezulta în subdezvoltarea structurilor anatomice pulmonare și împiedica dezvoltarea microcirculației [9,10]. Această acțiune intrauterină deasemenea inițiază un proces inflamator care se poate menține la nivelul pulmonilor fetalii timp de câteva săptămâni și cauza maturizarea monocitelor pînă la macrofage, generînd un grup de celule cu potențial inflamatoriu înalt [11].

În timpul rezolvării sarcinii premature pulmonii nou-născutului sunt expuși oxigenului și expansiunii pulmonare în rezultatul ventilației. Ventilația mecanică și posibil și ventilația normală a pulmonilor nou-născutului prematur, va iniția în ei un proces infecțios. Procesul infecțios evoluează dacă nou-născutul este plasat la ventilație mecanică cu volume respiratorii mari, sau fără presiune pozitivă la sfîrșitul expirului. Tratatamentul cu surfactant protejează plămânii nou-născutului prematur.

La momentul actual nu este bine cunoscut mecanismul patogenetic de la corioamnionită pînă la dezvoltarea DBP, probabil din motiv că acest proces este unul foarte complex. Choi și coautorii săi [15] au efectuat un studiu pentru a stabili relația dintre DBP și corioamnionita histologică. Copiii la care DBP s-a dezvoltat după SDR, în 30% de cazuri au avut corioamnionită stabilită histologic, în timp ce la copiii care s-a stabilit DBP fără SDR, incidența corioamnionitei

stabilită histologic era de 71%. Cazurile mai severe de corioamnionită, asociate cu infecție sistemică, poate crește severitatea SDR și reduce efectivitatea tratamentului cu surfactant. Și viceversa, corioamnionita mai puțin severă, care favorizează maturarea pulmonară și nu cauzează SDR, poate fi cauza agravării infecției la necesitatea aplicării postnatale a unor manevre așa ca ventilația mecanică, administrarea oxigenului sau infecție nozocomială. Influența infecției antenatale ca inductorii și/sau modulatorii reacției inflamatorii congenitale după nașterea prematură rămâne practic nestudiată [15].

### Rezultate și discuții

În rezultatul studiului efectuat pe copiii născuți la IMSP IMC în anul 2017, cu termenul de gestație mai mic de 34 s.g. am observat o incidență de 31% a nou-născuților care intrauterin au fost afectați de corioamnionită, confirmată prin examenul histologic al placentei (Tabelul 1). La examenul histologic al placentei în 69% de cazuri de nou-născuți cu termen de gestație  $\leq 34$  s.g. nu au fost determinate modificări de tip inflamator ale structurilor corioamniotice.

Tabelul 1.

#### Incidența corioamnionitei stabilite histologic în grupul de studiu.

	Nr. copii	%
Total copii $\leq 34$ s.g.	279	100%
Cu corioamnionită histologic (Lotul 1)	87	31%
Fără corioamnionită (Lotul 2)	192	69%

În cadrul acestui studiu ne-am propus să determinăm vârsta de gestație a nou-născuților prematuri, la care mai frecvent nașterea prematură este influențată de corioamnionita histologică. Ca urmare, rezultatele obținute arată că din totalul de 87 nou-născuți  $\leq 34$  s.g. care au avut confirmat histologic diagnosticul de corioamnionită, cei mai mulți - 25.3% au fost născuți la termenul de gestație de 31-32 s.g., urmat de 29-30 s.g. - 24.1%, 27-28 și 33-34 s.g. - câte 19.5%, iar nou-născuții mai mici de 27 s.g. au fost mai puțin de 8%. În același timp, în lotul nou-născuților care nu au avut semne histologice de corioamnionită, numărul de nou-născuți crește direct proporțional cu termenul de gestație. Astfel la t.g. 33-34 s.g s-au născut 41.1% nou-născuți, la 31-32 s.g. - 32.8%, la 29-30s.g. - 16.7%, la 27-28 s.g. - 7.8%, iar nou-născuți mai mici de 27 s.g au fost mai puțin de 2% (comparativ cu 8% în lotul 1).

Greutatea la naștere este un indicator fidel al suferinței intrauterine a fătului. În acest studiu am analizat comparativ masa la naștere a nou-născuților prematuri  $\leq 34$  s.g., în dependență de prezența/lipsa afectării histologice a structurilor corioamniotice. Astfel observăm, din tabelul 3, că nou-născuții cu corioamnionită histologic au avut majoritatea (41.4%) 1000-1500g, 29.9% - 1500-1999g, 2000-2500g - 11.5%, 751-1000

g – 9.2%, și 501-750g – 8.0%. În grupul nou-născuților care nu au avut corioamnionită histologic 34.4% au avut masa la naștere 1500-1999g, 29.2% – 2000-2500g, 27.6% – 1000-1500g, 6.3% – 751-1000g, 2.6% – 501-750g. Ca urmare incidența maximă a greutății la naștere în lotul 1 este de 1000-1500g, comparativ cu lotul 2 – 1500-1999g. De menționat faptul că la nou-născuții prematuri pînă la 34 s.g., în cazul corioamnionitei mai mult de 50% din nou-născuții au masa la naștere ≤1500g, în timp ce nou-născuții fără corioamnionită >1500g.

Tabelul 2.

**Repartizarea nou-născuților după termenul de gestație în loturile de studiu (p<0.05).**

	Lot 1		Lot 2		Total
24-25 s.g.	3	3.4%	0	0%	3
26-27 s.g.	7	8.0%	3	1.6%	10
27-28 s.g.	17	19.5%	15	7.8%	32
29-30 s.g.	21	24.1%	32	16.7%	53
31-32 s.g.	22	25.3%	63	32.8%	85
33-34 s.g.	17	19.5%	79	41.1%	96
Total	87	100%	192	100%	279

Tabelul 3.

**Repartizarea nou-născuților după greutatea la naștere în loturile de studiu.**

	Lot 1		Lot 2		Total	P
501-750 gr	7	8.0%	5	2.6%	12	
751-1000 gr	8	9.2%	12	6.3%	20	
1000-1500 gr	36	41.4%	53	27.6%	89	<0.01
1500-1999 gr	26	29.9%	66	34.4%	92	<0.05
2000-2500 gr	10	11.5%	56	29.2%	66	<0.05
Total	87	100%	192	100%	279	

Sănătatea mamei este un factor care determină dezvoltarea armonioasă intrauterină a fătului. Patologia maternă influențează negativ creșterea și dezvoltarea intrauterină. În acest studiu ne-am propus să scoatem în evidență patologia somatică maternă, care împreună cu corioamnionita contribuie la declanșarea nașterilor premature. În tabelul 4 sunt relatate potențialele patologii materne, care cu/în lipsa corioamnionitei determină inițierea prematură a activității de naștere. Se poate de observat că un număr mare de nozologii materne se găsesc anume în lotul 1, unde a fost stabilită histologic corioamnionita. Aici găsim cu o pondere mai mare: apele fetale murdare (59.8% lot 1 vs 42.7% lot 2, p<0.05), pielonefrita (50.6% lot 1 vs 39.4% lot 2, p<0.05), gușa toxică (37.9% lot 1 vs 18.8% lot 2), RPPA (23.0% lot 1 vs 15.1% lot 2), boala variceală (12.6% lot 1 vs 9.9% , p<0.05), hepatopatie (11.5% lot 1 vs 2.6% lot 2), epilepsie (9.2% lot 1 vs 3.6% lot 2), anemia (8.0% lot 1 vs 4.2% ),decolare de placenta (8.0% lot 1 vs 3.1% în lot 2), prezentație patologică (8.0% lot 1 vs 6.2 lot 2, p<0.05), polihidramnios

(6.9% lot 1 vs 6.3%, p<0.05),IVF (4.6% lot 1 vs 3.6% lot 2), sepsis (3.44% lot 1 vs 1.0% lot 2, p<0.05), infecția herpetică (3.44% lot 1 vs 2.1% , p<0.05), Colpita (2.3% lot 1 vs 1.0% lot 2), *Mycoplasma* (2.3% lot 1 vs 2.1% lot 2), hipoxia fătului (2.3% lot 1 vs 2.1% în lot 2), aplicarea ventuzei (2.3% lot 1 vs 2.6% în lot 2), febra în naștere (1.1% lot 1 vs 0% lot 2, p<0.05), vaginita candidozică (1.1% lot 1 vs 0.5% lot 2). Pe de altă parte în lotulul nou-născuților care nu au avut corioamnionită mai frecvent întâlnim: IIU (26.6% lot 2 vs 24.1% lot 1, p<0.05), operație cezariană (25% în lot 2 vs 16.1%, p<0.05), preeclampsie (10.9% în lot 2 vs 10.3% în lot 1, <0.05), circulară de cordon ombilical în jurul gâtului (10.4% în lot 2 vs 5.75 în lot 1, p<0.05), sarcina multiplă (9.4% în lot 2 vs 5.7% în lot 1), sterilitate (7.8% lot 2 vs 4.6% lot 1), RDIU (4.7% în lot 2 vs 4.6% în lot 1), oligoamnios (3.6% lot 2 vs 2.3% lot 1 p<0.05), DZ (3.1% lot 2 vs 1.1% lot 1), placenta praevia (2.1% în lot 2 vs 0% în lotul 1, <0.05), rezus negativ (3.1% în lot 2 vs 1.1% în lot 1).

Tabelul 4.

**Patologia maternă în loturile studiate**

	Lotul 1 87nn		Lotul 2 192nn		P	Total 279nn	
<b>Sepsis</b>	3	3.44%	2	1.0%	<0.05	5	1.8%
<b>IIU</b>	21	<b>24.1%</b>	51	26.6%	<0.05	72	25.8%
Candida vaginală	1	1.1%	1	0.5%		2	0.7%
Sterilitate	4	4.6%	15	7.8%		19	6.8%
<i>Mycoplasma</i>	2	2.3%	4	2.1%		6	2.2%
Herpes	3	3.44%	1	0.5%	<0.05	4	1.4%
Polihidroamnios	6	6.9%	12	6.3%	<0.05	18	6.5%

Oligoamnios	2	2.3%	7	3.6%	<0.05	9	3.2%
<b>RPPA</b>	20	<b>23.0%</b>	29	15.1%		49	17.6%
<b>Pielonefrită</b>	44	<b>50.6%</b>	76	39.4%	<0.05	120	43.0%
<b>AF murdare</b>	52	<b>59.8%</b>	82	42.7%	<0.05	134	48.0%
Colpită	2	2.3%	2	1.0%		4	1.4%
Febra în naștere	1	1.1%	0	0%	<0.05	1	0.4%
Boala variceală	11	12.6%	19	9.9%	<0.05	30	10.8%
Anemia	7	8.0%	8	4.2%		15	5.4%
DZ	1	1.1%	6	3.1%	<0.05	7	2.5%
Decolare de placenta	7	8.0%	6	3.1%		13	4.7%
Sarcina multiplă	5	5.7%	18	9.4%	<0.05	23	8.2%
IVF	4	4.6%	7	3.6%		11	3.9%
Epilepsie	8	9.2%	7	3.6%		15	5.4%
Placenta praevia	0	0	4	2.1%	<0.05	4	1.4%
Hepatopatie	10	11.5%	5	2.6%		15	5.4%
Preeclampsie	9	10.3%	21	10.9%	<0.05	30	10.8%
Rezus factor negativ	1	1.1%	6	3.1%		7	2.5%
<b>Gușa toxică</b>	33	<b>37.9%</b>	36	18.8%		69	24.7%
Circulară de cordon ombilical	5	5.7%	20	10.4%	<0.05	25	9.0%
Operație cezariană	14	<b>16.1%</b>	48	25%	<0.05	62	22.2%
RDIU	4	4.6%	9	4.7%		13	4.7%
Hipoxia fătului	2	2.3%	4	2.1%		6	2.2%
Prezentare patologică	7	8.0%	12	6.2%	<0.05	19	6.8%
Ventuză	2	2.3%	3	1.6%		5	1.8%
Neexaminată	1	1.1%	1	0.5%		2	0.7%
Altele	4		13			17	

Anamneza agravată a mamei determină agravarea stării copilului prin lezarea mecanismelor imature de protecție a nou-născuților prematuri pînă la 34 s.g. În tabelul 5 putem observa că timpul mediu de aflare în secția RTI nou-născuți este de 7.12 zile vs 5.66 zile la nou-născuții care nu manifestă corioamnionită. Această observație ne permite să credem că corioamnionita stabilită histologic, în asociere cu alte comorbidități materne, declanșează căi patologice foarte complexe și contribuie semnificativ ( $p=0.02$ ) la înrăutățirea stării postnatale a nou-născutului.

Tabelul 5.

**Timpul de aflare a nou-născuților în secție, în dependență de lotul de studiu**

	Lot 1	Lot 2
<1 zi	1	0
1-2 zile	9	35
3-7 zile	48	122
7-14 zile	24	28
>14 zile	5	7
Media( $p=0.02$ )	7.12 zile	5.66 zile

Dinamica negativă al nou-născuților prematuri este exprimată prin deces la diferită durată de viață. Astfel s-a constatat că din totalul nou-născuților pre-

maturi mai mici de 34 săptămîni de gestație, 15 copii (5.4%) au decedat. Din acestia 12 copii au fost cu corioamnionită stabilită histologic și 3 fără. Rata acestor onstituie 13.8% în lotul 1 și respectiv 1.5% în lotul 2 – Tabelul 6.

Tabelul 6.

**Rata de deces a nou-născuților în loturile de studiu**

	Lotul 1 87		Lotul 2 192		Total 279	P
< 24h	4	4.6%	1	0.5%	5	=0.05
2-3 zile	3	3.4%	2	1.0%	5	<0.05
4-6 zile	4	4.6%	0		4	<0.05
>7 zile	1	1.1%	0		1	
Total	12	13.8%	3	1.5%	15	

În urma acestui studiu putem contura câteva idei  
1) Corioamnionita stabilită histologic este o patologie care afectează aproximativ 1/3 din nou-născuții prematuri cu t.g.  $\leq 34$  s.g.

2) În cazul corioamnionitei, termenul de gestație la care cel mai frecvent sarcinile necesită a fi finite este mai mic decît în lipsa corioamnionitei, ca urmare nou-născuții care sunt afectați de corioamnionită au tendința de a avea masa mai mică la naștere, decît cei

care nu au fost afectați de corioamnionită, însă prezintă un procent mai mic de RDIU.

3) Patologiile materne asociate cu corioamnionita sunt apele fetale murdare – 59.8%, Pielonefrită – 50.6%, RPPA – 23.0%, gușa toxică – 37.9%, IIU – 24.1%, operația cezariană – 16.1%. Ultimile 2 criterii deși se întâlnesc foarte frecvent la nou-născuții din lotul 1, au o pondere ușor mai mare pentru nou-născuții din lotul 2 - 26.6% și respectiv 25% ( $<0.05$ ).

4) Durata de aflare în secția RTI nou-născuți depinde de starea copilului și este semnificativ mai mare la nou-născuții din lotul 1 ( $p=0.02$ ).

5) Decesul nou-născuților se întâlnește cu o rată mai mare în lotul nou-născuților cu corioamnionită histologică (13.8% vs 1.5%)

**Concluzie:** În urma acestui studiu descriptiv, comparativ au fost apreciate termenul de gestație la care sarcinile cu corioamnionită necesită a fi finalizate. Au fost apreciați factorii de risc materni asociați ce potențează efectul nociv al infecției corioamniotice asupra fătului și rata de deces a copiilor cu corioamnionită. Acest studiu prezintă interes practic și teoretic în vederea optimizării metodelor de diagnostic și alegerea timpului optim pentru inițierea măsurilor de profilaxie a nașterii premature.

#### Bibliografie:

1. Lahra, M. M., & Jeffery, H. E. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 190:2004; 147-151.

2. Goldenberg, R. L., Hauth, J. C., & Andrews, W. W. (2000). Intrauterine infection and preterm delivery. *The New England Journal of Medicine*, 342, 1500–1507.

3. Romero, R., Espinoza, J., Chaiworapongsa, T., & Kalache, K. (2002). Infection and prematurity and the role of preventive strategies. *Seminars in Neonatology*. 7:2002; 259-274.

4. Gerber, S., Vial, Y., Hohlfeld, P., & Witkin, S. S. (2003). Detection of *Ureaplasma urealyticum* in second-trimester amniotic fluid by polymerase chain reaction correlates with subsequent preterm labor and delivery. *The Journal of Infectious Diseases*, 187(3), 518–521.

5. Moss, T. J. M., Nitsos, I., Ikegami, M., Jobe, A. H., & Newnham, J. P. (2005). Experimental intrauterine *Ureaplasma* infection in sheep. In *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (Vol. 192, pp. 1179–1186).

6. Moss, T. J. M., Newnham, J. P., Willett, K. E.,

Kramer, B. W., Jobe, A. H., & Ikegami, M. (2002). Early gestational intra-amniotic endotoxin: Lung function, surfactant, and morphometry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 165(6), 805–811.

7. Harding, J. E., Pang, J. M., Knight, D. B., & Liggins, G. C. (2001). Do antenatal corticosteroids help in the setting of preterm rupture of membranes? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184(2), 131–139.

8. Elimian, A., Verma, U., Beneck, D., Cipriano, R., Visintainer, P., & Tejani, N. (2000). Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstetrics and Gynecology*, 96(3), 333–336.

9. Kallapur, S. G., Bachurski, C. J., Le Cras, T. D., Joshi, S. N., Ikegami, M., & Jobe, A. H. (2004). Vascular changes after intra-amniotic endotoxin in preterm lamb lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 287(6), L1178-85.

10. Jobe, A. H., Newnham, J. P., Willett, K. E., Moss, T. J., Gore Ervin, M., Padbury, J. F., ... Ikegami, M. (2000). Endotoxin-induced lung maturation in preterm lambs is not mediated by cortisol. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 162(5), 1656–1661.

11. Kallapur, S. G., Nitsos, I., Moss, T. J. M., Kramer, B. W., Newnham, J. P., Ikegami, M., & Jobe, A. H. (2005). Chronic endotoxin exposure does not cause sustained structural abnormalities in the fetal sheep lungs. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, 288(5), L966–L974.

12. Jobe, A. H. (2006). The New BPD. *NeoReviews*, 7(10), e531–e545.

13. Wada, K., Jobe, A. H., & Ikegami, M. (1997). Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md. : 1985)*, 83(4), 1054–1061.

14. Naik, A. S., Kallapur, S. G., Bachurski, C. J., Jobe, A. H., Michna, J., Kramer, B. W., & Ikegami, M. (2001). Effects of ventilation with different positive end-expiratory pressures on cytokine expression in the preterm lamb lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 164(3), 494–498.

15. Choi, C. W., Kim, B. Il, Koh, Y. Y., Choi, J.-H., & Choi, J. Y. (2005). Clinical characteristics of chronic lung disease without preceding respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatrics International : Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 47(1), 72–79.

Carolina Calugăreanu, Ala Curteanu  
**IMPACTUL INFECȚIEI ASUPRA MORTALITĂȚII, MORBIDITĂȚII ȘI DIZABILITĂȚII  
LA NOU-NĂSCUTUL PREMATUR**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

---

**SUMMARY**

---

**IMPACT OF INFECTION ON MORTALITY, MORBIDITY AND DISSABILITY IN PREMATURE NEWBORN**

*The purpose of the study was to analyze the rate of infections in newborn mortality and morbidity, as well as the effects of the infectious factor on disability in 2 years of life.*

*We studied the trend of newborns mortality and morbidity, as well as the proportion of infections that caused causes of neonatal mortality and morbidity in statistical yearbooks of the health system of the Republic of Moldova for 1990-2017 and other statistical forms (32a-san).*

*To study neurological development status, we extracted from the database of children enrolled in the Newborns at Risk Follow Up Program, carried out in the PMSI Mother and Child Institute, 128 children with a birth weight less than 1500 g depending on the realization (sub-group IA) or on the lack of infection during the neonatal period (sub-group IB).*

*It is noted that the proportion of this cause of mortality decreases by the child's five years of age. The proportion of neonatal infection caused by infectious diseases (J12; J14-J16; J18; P35-P39) in morbidity, according to the International Classification of Disease by the revision X, remains unchanged over the past 10 years (10/1000), while in mortality it remains stable since 2001 (1/1000).*

*The analysis of neurological pathology in children shows that cerebral palsy was most common in newborns with infection: 6 cases (6,81%) at 1 year, 6 (7,14%) at 1,5 years and 10 (12, 82%) at 2 years. In newborns without CP infection, it was recorded in about 3% of cases at 1 and 1,5 years. The delay of language was severe in newborns who have suffered from infections, which shows that, besides the age of gestation, the infection has an impact on the expressive function of neurodevelopment. Speech delay was severe in newborns who suffered from infections, which shows that, besides the age of gestation, the infection has an impact on the expressive function of neurodevelopment.*

---

**РЕЗЮМЕ**

---

**ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИИ НА СМЕРТНОСТЬ, ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И ИНВАЛИДНОСТЬ НЕДОНОШЕННЫХ  
НОВОРОЖДЕННЫХ**

*Целью исследования явился анализ удельного веса инфекций в смертности и заболеваемости новорожденного, а также влияние инфекционного фактора на психомоторное развитие недоношенных новорожденных в 2 года жизни.*

*Мы изучили показатели смертности и заболеваемости новорожденных, а также удельный вес инфекций, как причины смертности и заболеваемости в статистических ежегодниках системы здравоохранения республики на 1990-2017 годы и других статистических формах (32а-здор.). Для изучения статуса психомоторного развития новорожденных мы извлекли из базы данных о детях, включенных в программу Follow up при Институте Матери и Ребенка, 128 детей с весом при рождении менее 1500 г в зависимости от реализации (подгруппа IA) или отсутствия инфекции в неонатальном периоде (подгруппа IB).*

*Отмечается, что доля инфекции, как причины смерти, снижается от 0-6 дней до пятилетнего возраста ребенка. Доля неонатальных инфекций в заболеваемости, вызванных заболеваниями (J12, J14-J16, J18, P35-P39), согласно МКБ X, не изменилась за последние 10 лет, оставаясь стабильной и в смертности новорожденных с 2001 года.*

*Анализ неврологической патологии, обнаруженной у младенцев в зависимости от перенесенной инфекции, указывает на то, что церебральный паралич наиболее распространен у новорожденных с инфекцией: 6 случаев (6,81%) в 1 год, 6 (7,14%) в 1,5 лет и 10 (12,82%) в 2 года. У новорожденных без инфекций он регистрировался примерно в 3% случаев в 1 год и 1,5 года.*

*Задержка речи была серьезной у новорожденных, перенесших инфекцию, что свидетельствует о том, что, помимо гестационного возраста на эту функцию психомоторного развития оказывает влияние и инфекция.*

În anul 2015, la nivel mondial, mortalitatea neonatală a constituit 40% din mortalitatea copiilor. [1] În fiecare an, 2,6 milioane de nou-născuți decedază, trei pătrimi din aceste decese au loc în prima săptămână de viață și aproape toate (99%) în țările cu venituri mici și medii. [1] Sepsisul neonatal reprezintă a treia cauză principală a mortalității neonatale, după prematuritate și complicațiile perioadei intrapartum (sau asfixie la naștere). [2] Acesta este responsabil pentru 13% din toată mortalitatea neonatală și pentru 42% din decesele în prima săptămână de viață. [2, 3] În fiecare an infecțiile neonatale severe afectează aproximativ 2,5 milioane de copii prematuri, inclusiv cei cu greutate extrem de mică la naștere (GEMN), dintre care mulți copii nu sunt tratați cu antibiotice. Aproximativ 200000 dintre acești copii au meningită, din care 22000 sunt supraviețuitori cu sechele severe și 9000 cu sechele ușoare.

Nou-născuții, în special prematurii, sunt mai sensibili la infecții decât copiii din orice altă perioadă de vârstă. [4] Majoritatea nou-născuților prematuri au răspunsuri umorale semnificativ reduse, activitatea citotoxică a celulelor T este compromisă la ei [4], procedurile invazive și puncțiile pielii sporindu-le și mai mult riscul de infecții.

Progresele obținute în terapia intensivă perinatală și neonatală au redus rata mortalității la sugarii prematuri, dar îmbunătățirea supraviețuirii lor nu a fost însoțită de reduceri proporționale ale incidenței dizabilităților la această populație. [5] În țările în curs de dezvoltare, septicemia diagnosticată clinic are o frecvență de 49-170 la 1000 de născuți vii, septicemia dovedită prin cultură de 16 la 1000 născuți vii și meningita neonatală de 0,8-6,1 la 1000 născuți vii [5]. Copiii cu infecții neonatale au mai multe riscuri de impact negativ asupra neurodezvoltării la supravegherea lor, incluzând paralizia cerebrală, scorurile scăzute ale indicilor dezvoltării mentale și psihomotorii, afectarea vizuală și a creșterii. [7] Acest lucru sporește povara socială și economică a infecțiilor.

Patologia frecvent întâlnită la nou-născuți, așa ca bronhiodisplazia pulmonară, retinopatia prematurității, enterocolita necrotizantă și infecția, sunt asociate cu funcție cognitivă scăzută și capacități academice reduse în copilărie și adolescență. [8-11]

În pofida ratelor ridicate de infecții sistemice (sepsis) în perioada neonatală și a efectului biologic cunoscut al acestei maladii asupra creierului în curs de dezvoltare, cercetările efectuate s-au concentrat aproape exclusiv pe supravegherea pe termen scurt a nou-născuților extrem de prematuri care au suferit de sepsis și, mai puțin pe supravegherea acestora pe termen lung.

**Scopul studiului** a fost de a analiza rata infecțiilor în mortalitatea și morbiditatea nou-născuților, precum și efectele factorului infecțios asupra dizabilității la 2 ani de viață.

**Material și metode.** Am studiat trendul mortalității și morbidității nou-născuților, precum și ponderea infecțiilor care au constituit cauze ale mortalității și morbidității neonatale din anuarele statistice ale sistemului de sănătate din Republica Moldova pentru anii 1990-2017. De asemenea am analizat ratele de morbiditate cauzate de infecții la nou-născuți la externarea acestora din unitățile medicale în baza datelor acumulate din formularele 32a-sân. "Privind asistența medicală acordată parturientelor și lăuzelor". Studiul morbidității a cuprins perioada de timp 2001-2015.

Pentru studiul statutului dezvoltării neurologice am extras din baza de date a copiilor incluși în programul de supraveghere a nou-născuților la risc, realizat la IMSP Institutul Mamei și Copilului, 128 de copii cu greutatea la naștere mai mică de 1500 g în funcție de realizarea (sublot IA) sau de lipsa realizării infecției în perioada neonatală (sublot IB) (tab. 1).

Tabelul 1.

**Repartizarea copiilor pe subloturile de studiu**

Subloturile de studiu	Abs.	%
A. Copii care au prezentat infecție în perioada neonatală (IA)	91	71,09
B. Copii fără manifestări de infecție în perioada neonatală (IB)	37	28,9
<b>Total</b>	<b>128</b>	<b>100</b>

**Rezultate.** Mortalitatea neonatală precoce timp de 27 ani (1990-2017) s-a redus de la 7,4 la 4 la 1000 născuții vii, sau cu 45,9%. Pe figurile 1, 2 și 3 este prezentată dinamica mortalității neonatale precoce, infantile, sub 5 ani și ponderea infecției în structura mortalității copiilor. Se observă că ponderea acestei cauze a mortalității descrește către vârsta de un an și cinci ani ai copilului.

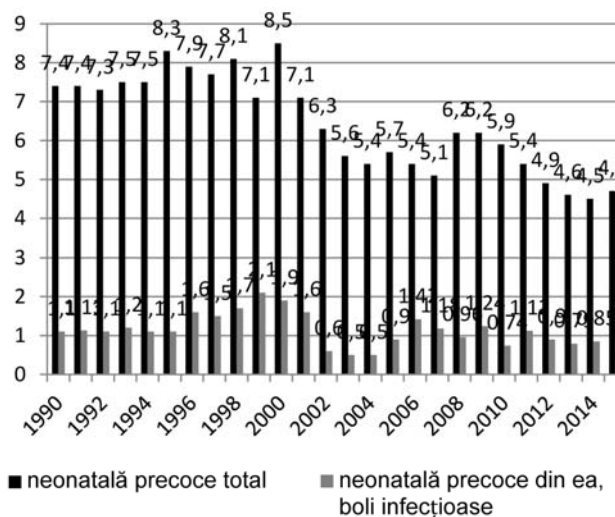


Fig. 1. Ponderele infecției în structura mortalității neonatale precoce, 1990-2015

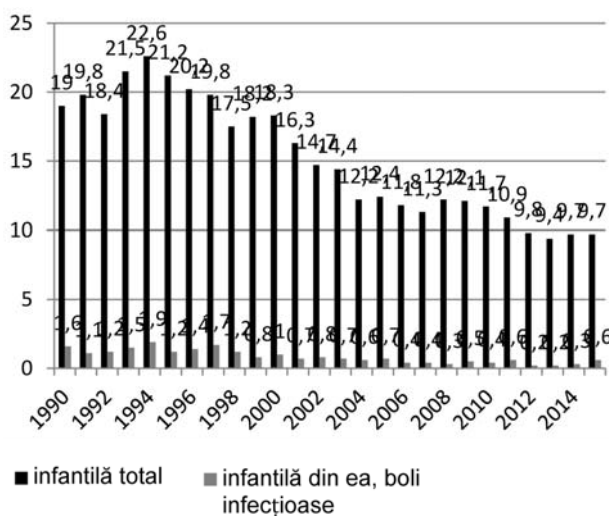


Fig. 2. Ponderea infecției în structura mortalității infantile, 1990-2015

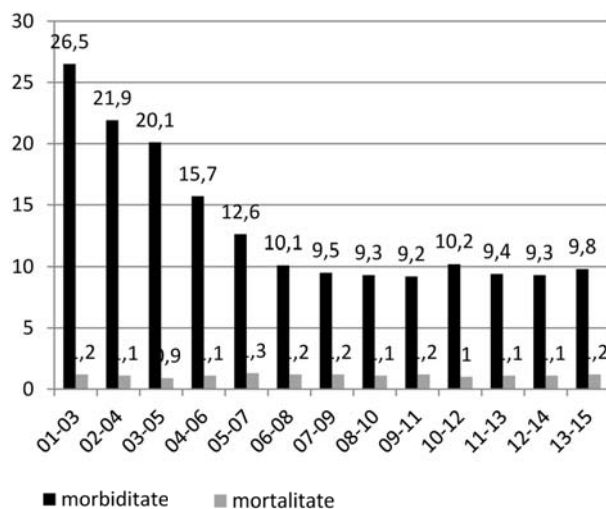


Figura 4. Ponderea infecției în morbiditatea și mortalitatea neonatală, 2001-2015

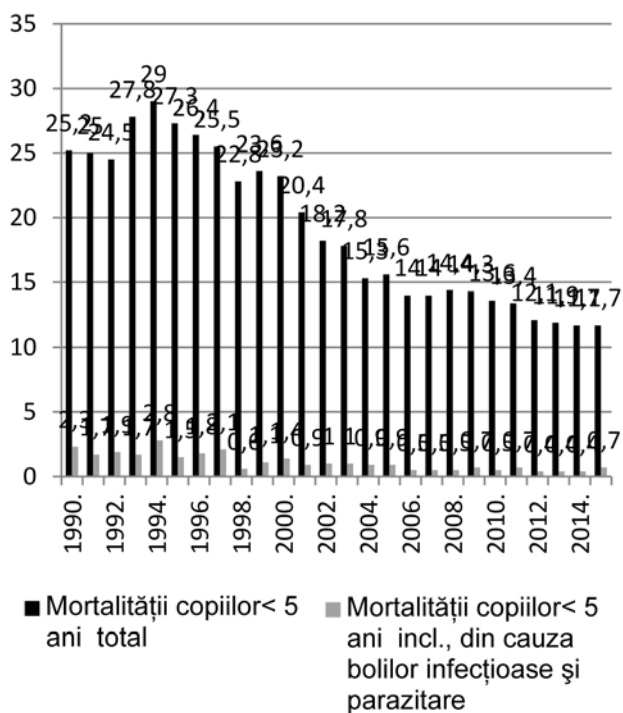


Fig. 3. Ponderea infecției în structura mortalității copiilor sub 5 ani, 1990-2015

Ponderea infecției neonatale cauzată de maladiile infecțioase (J12; J14-J16; J18; P35-P39), conform Clasificației Internaționale a Maladiilor de revizia X, fiind prezentată ca o medie flotantă, în morbiditate se menține neschimbată în ultimii 10 ani - în jur de 10/1000, pe când acest indicator în mortalitate se menține stabil - în jur de 1/1000, din 2001 (fig. 4).

Conform datelor UNICEF [8], evoluția infecției sub aspectul impactului asupra mortalității neonatale în Republica Moldova, țările CIS/CEE, țările dezvoltate și nivel global, este apreciată ținând cont de Obiectivele de Dezvoltare a Mileniului (fig. 5).

Din 2000 până în 2015 în structura mortalității neonatale în Republica Moldova s-a micșorat cota parte a pneumoniilor cu 40%, în timp ce ponderea sepsisului practic nu s-a schimbat. Cu tot progresul înregistrat, către anul 2015 pneumonia reprezenta cel mai înalt potențial de reducere în republică, comparativ cu regiunile de comparație, având o rată de 2 ori mai înaltă decât indicatorul la nivel mondial, de 6 ori mai înaltă decât în țările dezvoltate și de 3 ori mai înaltă față de indicatorul țărilor CSI.

Dinamica sepsisului este similară în republică cu situația în țările CSI/CEE. Sepsisul rămâne la nivel global, conform datelor statistice, o problemă actuală. Țările dezvoltate înregistrează cel mai bun progres privitor la sepsis și pneumonie.

Analiza modalității de referire arată că 2/3 din nou-născuții investigați (fără diferență dacă au dezvoltat sau nu infecție) au fost referiți *in utero*. Administrarea de corticosteroizi pentru prevenirea SDR, HIV și EUN s-a efectuat în cură completă la 51% din copii sau 65 copii, cura incompletă - la 24 copii (18,75% cazuri) și nu au primit steroizi antenatal 39 copii (30,5% cazuri). Mamele acestor copii au urmat antibioprofilaxie antepartum în 50,78% cazuri.

Printre copiii cu greutatea la naștere sub 1000 g au prevalat nou-născuții cu infecție (sublot IA) (22 - 14,16%), comparativ cu nou-născuții fără infecție (2-5,4%) (sublot IB). O dinamică inversă se observă printre copiii cu greutatea la naștere 1000-1500 g (69 - 75,9%) cu infecție, comparativ cu 35 (94,6%) fără infecție (tab. 2). Greutatea medie a copiilor cu infecție (sublot IA) a fost mai mică (1150,84 g), comparativ cu cea a copiilor din sublotul IB (1231,57 g). Retardul de creștere intrauterină (RDIU) s-a întâlnit la 37 (28,9%) copii din lotul I, fiind mai frecvent printre nou-născuții care nu au realizat infecție (IB - 40,54%), comparativ cu cei care au realizat infecție (IA - 24,17%) (tab. 2).

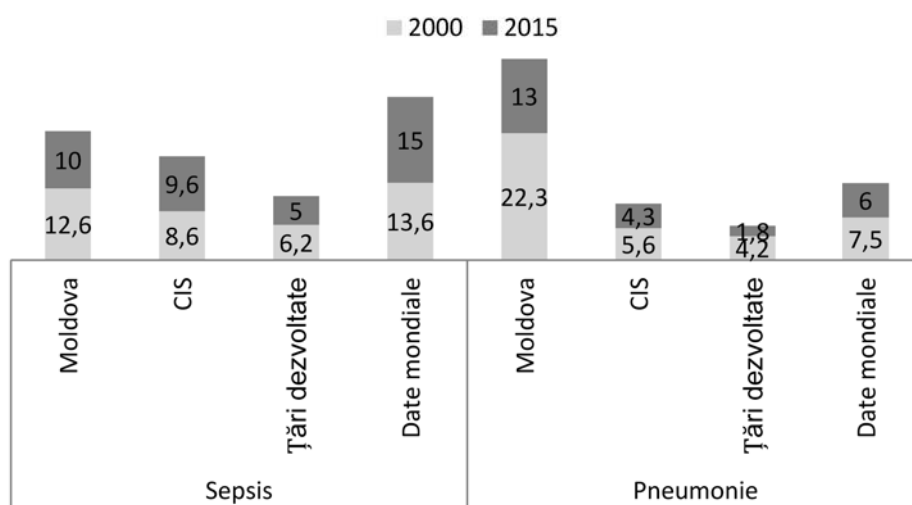


Figura 5. Cauzele mortalității neonatale în Republica Moldova, țările CIS/CEE, țările dezvoltate, conform clasificării după Obiectivele de Dezvoltare a Mileniului, precum și la nivel global, 2000 și 2015

Tabelul 2.

**Greutatea la naștere a nou-născuților incluși în studiu**

Greutatea, g	IA, n=91 nr. abs. %	IB, n=37 nr. abs. %
500-999	22* (24,16%)	2 (5,4%)
1000-1500	69 (75,81%)	35 (94,58%)
Greutatea medie, g	1150,84*	1231,57
RDIU	22 (24,17%)	15 (40,54%)

Notă: semnificația statistică între subloturi: \*P<0.05

Printre copiii extrem de prematuri au prevalat cei care au dezvoltat infecție: 38 (41,75%), comparativ cu 7 (18,91%) fără infecție (tab. 3).

Tabelul 3.

**Vârsta de gestație a nou-născuților incluși în studiu, săpt.**

Săpt.	IA, n=91 nr. abs. %	IB, n=37 nr. abs. %
32-37	9 (9,9%)	10 (27,02%)
28-31	44 (48,35%)	20 (54,05%)
până la 28	38** (41,7%)	7 (18,91%)

Notă: semnificația statistică între subloturi: \*\*P<0.01

Manifestările infecțioase la copiii din sublotul IA au fost următoarele: pneumonie 91,2%, sepsis 23,07%, EUN 13,18% și meningită 3,29% (tab. 4). Cazurile de SDR s-au întâlnit la peste 50 la sută din copii: 53,84% în sublotul IA și 54,04% în sublotul IB. Cazurile de HIV au prevalat la nou-născuții din sublotul IA (40,65%), comparativ cu sublotul IB (16,2%). Un șir de nosologii au fost înregistrate numai la nou-născuții cu infecție: LPV, DBP, sindrom convulsiv, HPP, fiind explicate prin fundalul existent agravant

la ei, funcționarea la limită a rezervelor organismului, imaturitatea pronunțată care pe teren de infecție capătă proprietăți și mai agravante. DBP și ROP sunt cauzate, posibil, și de acțiunea nefavorabilă a terapiei cu oxigen care este mai agresivă la nou-născuții cu GFMN, și mai ales la cei cu infecție (tab. 4).

Tabelul 4.

**Morbiditatea la nou-născuții incluși în studiu**

Nosologii	IA, n=91 nr. abs. %	IB, n=37 nr. abs. %
Sepsis precoce	14*** (15,38%)	0 (0%)
Sepsis tardiv	7** (7,69%)	0 (0%)
Meningită	3 (3,29%)	0 (0%)
Pneumonie	83*** (91,20%)	0 (0%)
EUN	12*** (13,18%)	0 (0%)
SDR	49 (53,84%)	20 (54%)
HIV gr. I-III	37 (40,6%)	6 (16,2%)
LPV	6** (6,59%)	0 (0%)
DBP	3 (3,29%)	0 (0%)
S-m convulsiv	7** (7,69%)	0 (0%)
Hipoglicemie	14 (15,38%)	8 (21,62%)
Hiperbilirubinemie	17 (18,68%)	10 (27,02%)
ROP	5 (5,49%)	1 (2,7%)
HP persistentă	3 (3,29%)	0 (0%)
RDIU	0 (0%)	0 (0%)

Notă: semnificația statistică între subloturi: \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001

Analiza patologiei neurologice depistate la nou-născuți în raport de realizarea infecției arată că paralizia cerebrală s-a întâlnit cel mai frecvent la nou-născuții cu infecție: 6 cazuri (6,81%) la 1 an, 6 (7,14%)



la 1,5 ani și 10 (12,82%) la 2 ani. La nou-născuții fără infecții PC s-a înregistrat în cca 3% cazuri la 1 și 1,5 ani. O concluzie ar putea fi aceea că PC este mai mult asociată cu infecția decât cu greutatea mică la naștere.

Comprând datele patologiei neuropediatrie agregate după gradul de severitate, constatăm existența diferențelor statistic concludente privind dereglările severe la 24 luni între subplotul IA și IB: 12 (15,38%) cazuri, comparativ cu 1 (5,88%) caz,  $p < 0,001$ . Frecvența dereglărilor minime la nou-născuții subplotului IA de asemenea se reduce de la 12 la 18 luni v.c.: 28,73% cazuri (5 copii), comparativ cu 15,18% cazuri (12 copii),  $p < 0,05$ , tabelul 5.

Tabelul 5.

**Patologia neuropediatrie grupată conform severității la 24 luni vârstă corijată**

Diagnostic neurologic	IA n=78 abs, %	IB n=28 abs, %
Sănătoși	51 (65,38%)	27 (96,42%)
Dereglări minime	14*** (17,94%) ( $p < 0,001$ )	0
Dereglări moderate	1 (1,28%)	1 (3,57%)
Dereglări severe	12*** (15,38%) ( $p < 0,001$ )	0

**Notă:** semnificația statistică între subploturi: \*\* $P < 0,01$ , \*\*\* $P < 0,001$

Analiza Scorului compus calculat pentru vârsta corectată 2 ani a arătat că Limbajul a fost afectat în cea mai mare măsură - 22 (31,66%) cazuri, urmat de Domeniul Cognitiv 18 (27,49%) cazuri și Domeniul Motor - 16 (22,08%). Compararea neurodezvoltării între subploturile IA și IB, arată că la copiii cu infecții frecvența cazurilor cu retard de dezvoltare este mai înaltă decât la semenii lor fără infecții: pentru domeniul Limbajului 20 (25%) în subplotul IA, comparativ cu 2 (6,6%) în subplotul IB, pentru Domeniul Cognitiv 14 (17,5%) în subplotul IA, comparativ cu 4 (9,99%) în subplotul IB și pentru Domeniul Motor 15 (18,75%) în subplotul IA, comparativ cu 1 (3,33%) în subplotul IB. Compararea ponderii cazurilor cu retard, inclusiv sever, pentru toate domeniile, conform Scorului compus, între subploturile IA și IB arată că copiii fără infecții au avut o dezvoltare neurologică mai bună sau ei au prezentat semnificativ mai puține cazuri de retard. Analiza comparativă numai a valorilor ce caracterizează retardul sever ( $\leq 70$ ) conform Scorului compus pentru toate domeniile cercetate a scos în evidență că ele sunt cele mai înalte în subplotul IA, comparativ cu subplotul IB. Deci vârsta de gestație precum și fundalul infecțios premorbid au o acțiune nefastă asupra neurodezvoltării copiilor.

De asemenea, am remarcat o diferență statistic semnificativă între frecvența retardului sever motor la 2 ani la nou-născuții cu infecții (IA) - 15,38% cazuri, comparativ cu semenii lor fără infecții (3,44%), ( $p < 0,05$ ).

**Concluzii:**

1. Pe lângă vârsta de gestație infecția reprezintă un factor important de cauză a patologiei neurologice, exprimată la 2 ani vârstă corectată printr-o frecvență mai înaltă a dereglărilor neurologice severe la copiii cu greutate foarte mică la naștere (GFMN) cu infecții (15,38% cazuri), comparativ cu semenii lor fără infecții (5,88% cazuri),  $p < 0,001$ .

2. Examenul neuropediatric la 1, la 1,5 și la 2 ani v.c. a stabilit că numărul paraliziiilor cerebrale a fost mai înalt la nou-născuții cu GFMN și infecție: 6,81%, 7,14% și 12,82%, comparativ cu copiii cu GFMN dar fără infecții: 2,9% cazuri la 1 an și 3,12% la 1,5 ani.

3. Limbajul a fost domeniul cel mai compromis al neurodezvoltării la 2 ani v.c.: coraportul dintre dezvoltare normală și retard neurodevelopmental a alcătuit pentru copiii cu greutatea  $\leq 1500$  g cu infecții: 75% : 25%, pentru cei  $\leq 1500$ g fără infecții: 93,32% : 6,66%. La copiii cu GFMN cu infecții retardul limbajului a prevalat asupra retardului motor ( $p < 0,5$ ).

4. Retardul limbajului a fost grav, confirmat statistic, la nou-născuții cu greutatea sub 1500 g cu infecții (subplot IA) - 11,9%, fapt ce denotă că, pe lângă vârsta de gestație, și infecția are impact asupra funcției expresive a neurodezvoltării.

5. Infecția suportată în perioada neonatală de nou-născuții cu greutatea sub 1500 g (subplot IA), comparativ cu semenii lor fără infecții (subplot IB), a influențat dezvoltarea retardului motor sever la v.c. 2 ani: 15,38%, comparativ cu 3,44% cazuri,  $p < 0,05$ .

**Bibliografie**

1. Andi L Shane, Pablo J Sánchez. Barbara J Stoll., Neonatal sepsis. The Lancet, Volume 390, No. 10104, p1770–1780, 14 October 2017

2. Birju A Shah, James F Padbury. Neonatal sepsis. An old problem with new insights. Virulence. 2014 Jan 1; 5(1): 170–178. Published online 2013 Nov 1. doi: 10.4161/viru.26906

3. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative: a call for collaboration and action by 2030. The Global Maternal and Neonatal Sepsis Initiative Working Group. The Lancet Global Health. Volume 5, No. 4, e390–e391, April 2017

4. Camacho-Gonzalez A, Spearman PW, Stoll BJ. Neonatal infectious diseases: evaluation of neonatal sepsis. Pediatr Clin North Am. 2013;60:367–89. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.003. [PMC free article][PubMed] [Cross Ref]

5. Bhutta, ZA, Das, JK, Bahl, R et al. Can available interventions end preventable deaths in mothers, newborn babies, and stillbirths, and at what cost?. Lancet. 2014; 384: 347–370

6. Wilson-Costello D, Borawski E, Friedman H, et al. Perinatal correlates of cerebral palsy and other neurologic impairment among very low birth weight children. Pediatrics 1998;102(2 Pt 1):315–22.

7. Ambalavanan N, Nelson KG, Alexander G, et al. Prediction of neurologic morbidity in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2000;20(8 Pt 1):496–503.

8. Msall ME, Buck GM, Rogers BT, et al. Risk factors for major neurodevelopmental impairments and need for special education resources in extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119(4):606–14

9. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, et al. Extremely low birthweight neonates with protracted ventilation: mortality and 18-month neurodevelopmental outcomes. *J Pediatr* 2005;146(6):798–804.

10. Singer L, Yamashita T, Lilien L, et al. A longitudinal study of developmental outcome of infants with

bronchopulmonary dysplasia and very low birth weight. *Pediatrics* 1997;100(6):987–93.

11. Taylor HG, Klein N, Schatschneider C, et al. Predictors of early school age outcomes in very low birth weight children. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19(4): 235–43.

12. Schmidt B, Asztalos EV, Roberts RS, et al. Impact of bronchopulmonary dysplasia, brain injury, and severe retinopathy on the outcome of extremely low-birth-weight infants at 18 months: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *JAMA* 2003;289(9):1124–9.

© Marcela Şoitu

Marcela Şoitu

## ABORDAREA TERAPEUTICĂ A MALFORMAȚIILOR CARDIACE CONGENITALE CU DEBUT NEONATAL

IMSP Institutul Mamei și Copilului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

### SUMMARY

#### TERAPEUTIC APPROACH OF CONGENITAL HEART DISEASES WITH NEONATAL CLINICAL ONSET.

**Key words: CHD, newborn, echocardiography**

*Congenital heart disease is a problematic condition that requires detailed investigations and sometimes urgent therapeutic interventions. Our study had the purpose to establish the anatomic types of CHD of the newborn detected at birth, as well as to underline the clinical manifestations and therapeutic conduct in congenital heart diseases with neonatal onset. The study was conducted between 2011 and 2016, and it involved all the neonates with a suspicion of CHD born or admitted in the III Level Perinatal Center of the PMSI Institute of Mother and Child, with a detailed analysis of the prenatal and postnatal clinical history. Early detection of CHD is very important in order to conduct a proper clinical examination and echocardiography is considered the gold standard for the diagnosis of CHD. It is essential for an efficient therapeutic approach, without diagnostic limitations what could impose a risk for the life of the neonate.*

### РЕЗЮМЕ

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА С ДЕБЮТОМ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ.

**Ключевые слова: ВПС, новорождённый, эхокардиография**

*Врожденные пороки сердца - это проблемное состояние, требующее подробных исследований, а иногда и срочных терапевтических вмешательств. Наше исследование было разработано для установления анатомических типов ВПС новорожденного, выявленных при рождении, а также для подтверждения клинических проявлений и терапевтического поведения при врожденных пороках сердца с началом у новорожденных. Исследование проводилось в период с 2011 по 2016 год и включало всех новорожденных с подозрением на ВПС, родившихся или допущенных в Перинатальный центр третьего уровня Института матери и ребенка, с подробным анализом пре-натальной и постнатальной клинической истории. Раннее выявление ВПС очень важно для проведения надлежащего клинического обследования, а эхокардиография считается золотым стандартом для диагностики ВПС. Это важно для эффективного терапевтического подхода без диагностических ограничений, которые могут налагать риск для жизни новорожденного.*

**Introducere.** Maladia cardiacă congenitală (MCC) este cea mai frecventă problemă congenitală întâlnită la nou-născuți, reprezentând circa 25% din totalul malformațiilor congenitale [4].

Într-o definiție propusă de Mitchell și colab., MCC este descrisă drept o anomalitate structurală gravă a inimii sau a vaselor intratoracice mari, care are un potențial funcțional semnificativ [2]. Incidența MCC este de aproximativ 8 din 1000 de nou-născuți vii și este asociată cu o rată mai mare a unor consecințe grave, precum: sarcină stagnată, avort spontan și prematuritate [1,3,4].

Cauza celor mai multe defecte cardiace congenitale este necunoscută. MCC sunt considerate afecțiuni multi-factoriale și rezultă dintr-o combinație dintre predispoziția genetică și factorii de mediu [5]. Manifestările clinice ale MCC variază în funcție de tipul și severitatea defectului. În perioada neonatală, manifestările caracteristice ale MCC sunt cianoza (cu sau fără detresă respiratorie), insuficiența cardiacă (cu sau fără cianoză), colapsul și semne clinice anormale detectate la examenul de rutină (absența pulsului la artera femorală sau prezența unui suflu cardiac) [5,6,7]. Majoritatea cazurilor de patologie sunt asimptomatice, fiind descoperite în timpul examinărilor neonatale de rutină [7,8].

Unele anomalii nu ridică probleme pentru dezvoltarea ulterioară a copilului, altele pot fi corijate chirurgical în mod planic [2, 3] la diferite perioade după naștere, dar sunt și malformații incompatibile cu viața, care necesită suport terapeutic și chirurgical în primele zile după naștere sau sunt soldate cu deces (MCC dependente de circulația fetală). Ductul arterial Botalov este una din comunicațiile intracardiace care împreună cu fosa ovală mențin o circulație sangvină fetală adecvată. Odată cu nașterea, prostaglandinele devin mai puțin importante în menținerea canalului Botalov deschis și închiderea lui survine după naștere, în perioada de la 8 ore până la 5-7 zile de viață (la nou-născuții la termen) [3,6,9].

Terapia și conduita MCC depind de tipul afecțiunii. Fiind determinate de anomalii structurale, malformațiile cardiace se pot trata numai prin intervenții chirurgicale. Acești nou-născuți necesită transferul într-un centru de chirurgie cardiovasculară pentru stabilirea diagnosticului corect, de care depinde alegerea timpului optim pentru intervenția chirurgicală [8,9].

MCC nu contribuie doar la o morbiditate și mortalitate semnificative dar, de asemenea, provoacă un stres extraordinar și este o povară atât psihologică, cât și economică pentru întreaga familie. Totuși, dacă problema este recunoscută la timp și intervenția chirurgicală se efectuează până la decompensare și dezvoltarea unor complicații severe cauzate de hipoxie și supraefort cardiac, soldate cu hipertrofia miocardului și consecințe asupra altor organe și sisteme, rezultatul este foarte bun. Ca urmare a îmbunătățirii performanțelor medicale și a managementului chirurgical, majoritatea

copiii cu MCC ajung adolescenți și adulți cu posibilități similare semenilor lor [10,11].

**Scopul studiului:** Determinarea tipului de malformații cardiace congenitale cu debut neonatal în baza manifestărilor clinice și paraclinice, cu aprecierea conduitei terapeutice.

**Materiale și metode:** Prezentul studiu reprezintă o analiză de cohortă a datelor clinice și anamnestice ale nou-născuților cu suspecție la MCC născuți sau transferați pentru diagnostic și tratament din maternitățile de nivel I și II în Centrul Perinatologic de nivelul III al IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2011-2016. La toți nou-născuții cu suspecție la MCC au fost evaluate anamneza prenatală, datele referitoare la naștere și anamneza postnatală, cu efectuarea examenului clinic general și al sistemului cardiovascular pentru a detecta orice anomalii congenitale sau cromozomiale.

Datele statistice au fost prelucrate cu ajutorul programului Microsoft Office EXCEL, al aplicațiilor de analiză statistică StudentTest, STest, StatsDirect, fiind luat în considerație un prag statistic semnificativ  $p > 0.05$ .

Din totalitatea de 48,693 copii născuți în perioada de investigare, la 504 s-au depistat prin metoda ECHOCG cu regim Doppler malformații cardiace congenitale, iar 138 au prezentat simptome clinice în perioada neonatală, cu inițierea tratamentului specific și de suport din primele ore de viață.

#### **Rezultate și discuții:**

Datele prezentate în tabelul 1 sugerează că distribuția structurală a tipurilor de MCC este în mare măsură similară pentru pacienții incluși în studiu și datele din literatura de specialitate, corelând și cu datele obținute de Abbas și colab. în cadrul unui studiu similar efectuat în maternitatea din Al-Diwaniyah [11,12,13].

Defectul de sept ventricular reprezintă cea mai frecventă malformație cardiacă congenitală diagnosticată – 25,5%, comparativ cu 28% în datele de literatură și 35% în studiul efectuat de Abbas și colab. ( $p > 0.05$ ), urmată de DSA cu 18,9%, CAP cu 10,03%, de TVM cu 7,08%, TF cu 6,49% și CAV cu 6,49%, ce corelează statistic cu rezultatele obținute de Abbas și colab. – DSA – 8,4% ( $p > 0.01$ ), CAP – 26,7% ( $p > 0.01$ ), TVM – 3,3% ( $p > 0.01$ ), TF – 8,4% ( $p > 0.05$ ) și CAV – 3,3% ( $p > 0.05$ ) [13].

Dintre malformațiile congenitale cu debut în perioada neonatală, în studiul efectuat predomină transpoziția vaselor magistrale cu 7,8%, urmată de atrezia arterei pulmonare cu 4,72% și coarctarea de aortă critică – 2,95% din numărul total (comparativ cu datele obținute de Abbas și colab. – TVM – 3,3%, AAP – 3,3% și CoA – 3,3%,  $p > 0.05$ ).

Tetrada Fallot asociată cu atrezia de arteră pulmonară a fost inclusă în grupul de MCC cu debut neonatal precoce, datorită manifestărilor atreziei arterei pulmonare.

Tabelul 1.

Frecvența MCC conform tipului anatomic la pacienții investigați, precum și datele similare din literatura de specialitate (\*= $p<0,05$ , \*\*= $p<0,01$ , P#= $>0,01$  comparativ cu datele din literatură).

Forma anatomică a maladii cardiace congenitale depistate	Nou-născuți vii cu MCC, număr absolut	Nou - născuți vii cu MCC, %	Date din literatură, %	Rezultatele studiului efectuat de Abbas și colab.[13], %	Valoarea p comparativ cu lotul Abbas și colab. [13]
<b>I. Malformații cardiace congenitale cu debut în perioada neonatală precoce:</b>					
TVM - transpoziția vaselor magistrale	36	7,08	6,4	3,3	p>0.01
CoA - coarctăția severă de aortă	15	2,95	3,1	3,3	p>0.05
AAP - atrezia arterei pulmonare	24	4,72	5,8	3,3	p>0.05
SHIS - sindromul de hipoplazie a inimii stânga	18	3,54#	5,1	3,3	p>0.05
SA – stenoza severă a aortei	18	3,54	3,7	0	p>0.05
DATVP - drenaj anormal total al venelor pulmonare	12	2,36**	1,5	3,3	p>0.05
AVT – atrezia valvei tricuspide	6	1,18	1,5	1,7	p>0.05
VU – ventricul unic	9	1,77	1,3	0,0	p>0.05
<b>II. Malformații cardiace congenitale cu debut tardiv</b>					
DSA – defect al septului interatrial	96	18,9**	6,4	8,4	p>0.01
DSV – defect al septului interventricular	129	25,5	28,0	35,0	p>0.05
CAP – canal arterial persistent	51	10,03**	6,1	26,7	p>0.01
TF – tetrada Fallot	33	6,49	6,1	8,4	p>0.05
CAV - canal atrio-ventricular	33	6,49	6,7	3,3	p>0.05
TAC - trunchi arterial comun	18	3,54**	1,9	3,3	p>0.05
AB – anomalia Ebstein	6	1,18	1,1	0	p>0.05

Tabelul 2.

Caracteristicile generale și manifestările clinice ale MCC cu debut neonatal (lot total – 138 pacienți).

Caracteristici și manifestări clinice ale MCC la naștere	%	Nr. de pacienți
<b>1. Termenul de gestație</b>		
<36 săpt.	1,44	2
36 – 39 săpt.	8,69	12
≥ 40 săpt.	89,8	124
<b>Masa la naștere, grame</b>		
<3000	25,36	35
>3000	74,63	103
<b>RDIU</b>	19,25	26
<b>Sexul:</b>		
Feminin	38,40	53
Masculin	61,59	85
<b>Scor Apgar la 1 min</b>		
0-3	8,69	12
4-6	29,71	41
7-8	60,14	83
<b>Scor Apgar la 5 min</b>		
0-3	7,97	11
4-6	25,36	35
7-8	66,66	92

<b>Divergență pre/post - ductală în SaO<sub>2</sub> anterior stabilizării</b>	47,1	65
<b>Divergență pre/post - ductală în TA anterior stabilizării</b>	20,28	28
<b>Necesitatea în suport respirator:</b>		
-	7,24	10
VAP	52,89	73
CPAP nazal	31,88	44
O <sub>2</sub> în flux liber	7,97	11
<b>Afecțiuni asociate:</b>		
Pneumonie congenitală	45,65	63
Infecție intrauterină	41,30	57
Ischemie	30,43	42
Patologii genetice	26,08	36
Malformații asociate	21,01	29
<b>SDR</b>		
	33,33	46
<b>Insuficiență respiratorie, gradul:</b>		
I	27,53	38
II	31,15	43
III	13,04	18
Total	71,72	99

Starea generală a nou-născuților la examinare a fost preponderent gravă sau foarte gravă: 73 nou-născuți (52,89%) au necesitat suport ventilator prin VAP (SIMV), 44 nou-născuți (31,88%) – suport respirator prin CPAP, iar la 11 nou-născuți (7,97%) – s-a administrat O<sub>2</sub> în flux liber (prin canule nazale).

În majoritatea cazurilor examinate s-a depistat o asociere a diverselor patologii concomitente, fiind vorba preponderent de pneumonia congenitală - 45,65% și infecția intrauterină - 41,3%.

Una dintre consecințele intrauterine complexe sunt malformațiile asociate - 21,01% și patologii genetice - 26,08%.

SDR de diferit grad, apreciat după scorul Silverman, a fost prezent la un număr moderat de pacienți

– 33,33%, ceea ce poate fi corelat cu patologia concomitentă - RDIU – 19,25% ( $r=0,54$ ) și pneumonie – 45,65% ( $r=0,62$ ).

Insuficiența respiratorie este un sindrom clinic care a fost prezent la un număr esențial de pacienți – 71,72%, fiind de diferit grad, dar care nu a corelat cu SDR, ceea ce confirmă originea secundară cardiacă, constituind un indiciu de valoare în suspjecția MCC ( $r=0,46$ ). Totuși, aceasta corelează cu necesitatea nou-născuților în suport ventilator ( $r=0,58$ ), fiind un indice de prognostic care impune necesitatea terminării sarcinii într-un centru perinatalogic de nivel II sau III în cazul suspjecției la MCC, pentru a asigura suportul vital în timp real.

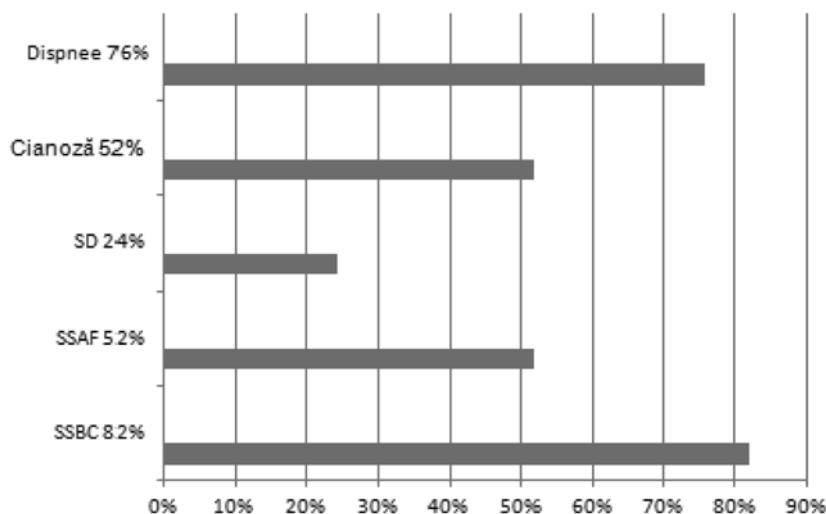


Fig. 1. Manifestările clinice de bază ale malformațiilor cardiace congenitale depistate la nou-născuți (SSBC – suflu sistolic la baza cordului, SSAF – suflu sistolic în alte focare de auscultație, SD – suflu diastolic).

Manifestările clinice la nivelul cordului: în cadrul studiului nostru suflul sistolic era prezent la majoritatea copiilor la baza cordului, fiind de intensitate medie – gr.III- IV (după Levine), suflul sistolic în alte focare de auscultație era de intensitate medie și majoră – gr.III-V. Prezența suflului sistolic în mai mult de 2 focare de auscultație și/sau a suflului diastolic a constituit simptomul de bază în suspjecția MCC în primele ore după naștere. Prezența suflului sistolic la baza cordului corelează cu prezența dispneei ( $r=0,59$ ) și într-o măsură mai mică cu prezența cianozei ( $r=0,53$ ), asocierea dintre ele reprezentând una dintre manifestările de bază ale MCC cu debut neonatal care impune inițierea imediată a măsurilor de suport cardiorespirator.

Radiografia cutiei toracice (Fig.2) s-a efectuat la toți nou-născuții cu MCC, fiind depistată majorarea indicelui cardiotoracic (ICT) > 60 la 52% din nou-născuții examinați, semne de hipertensiune pulmonară s-au diagnosticat la 58%, atelectazie primară la 13,04%, pneumonie congenitală la 45,65%, iar forma cordului deformată la 24%.

Creșterea indicelui cardiotoracic corelează cu hipertensiunea pulmonară ( $r=0,64$ ), precum și cu pne-

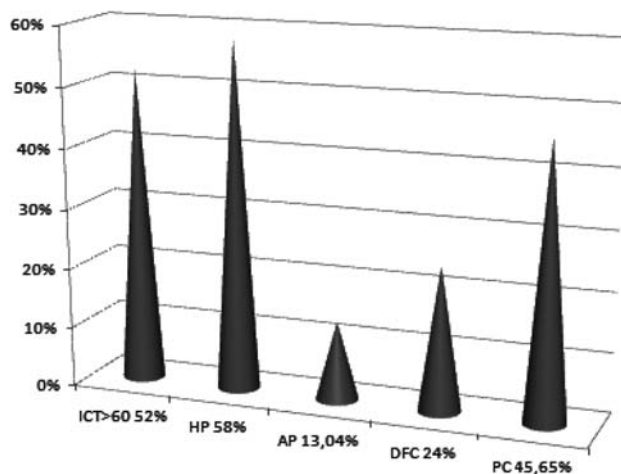


Fig. 2. Manifestările radiologice la nou-născuții cu MCC cu debut neonatal (ICT- indicele cardio-toracic, HP – hipertensiune pulmonară, AP – atelectazie primară, DFC – deformarea formei cordului, PC – pneumonie congenitală).

umonia congenitală( $r=0,53$ ), ceea ce demonstrează prezența unei afecțiuni multisistemice intrauterine.

Investigația ecocardiografică cu regim Doppler continuu a detectat în majoritatea cazurilor (Fig. 3) - insuficiența valvei tricuspide (InsVtr) - 78%, hipertensiune pulmonară (HP): gr. I <40 mm Hg (9%), gr. II: 40- 60 mm Hg(61%), gr. III >60 mm Hg(25%), persistența ductului arterial CAP(84%).

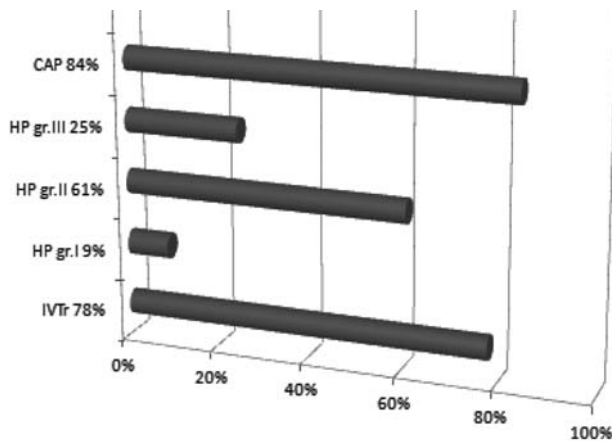


Fig. 3. Manifestările EchoCG ale MCC la nou-născuți (CAP – canal arterial persistent, HP – hipertensiune pulmonară, IVTr – insuficiența valvei tricuspide).

Canalul arterial persistent și insuficiența valvei tricuspide sunt indicatori caracteristici pentru perioada neonatală precoce și nu pot fi utilizați drept indicatori caracteristici MCC.

Tactica terapeutică a fost dictată de recomandările protocolului clinic național, ținând cont de manifestările clinice, datele de laborator și rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice:

Pentru MCC non - ductal dependente: la necesitate suport respirator prin VAP sau CPAP cu  $Fi O_2$  -100% cu menținerea  $SO_2$  >75-85%; corecția EAB, cu restricție lichidiană 40-50 ml/kgc, administrarea preparatelor inotrope - dopamină (5-20 mcg /kg /min) în perfuzie continuă i.v. cu pompă, corecția dereglărilor de ritm.

Pentru MCC ductal dependente: majorarea fluxului sistemic și pulmonar – tratamentul de infuzie în volum deplin, la necesitate cu suport respirator prin VAP sau CPAP cu  $Fi O_2$  <35% cu menținerea  $SO_2$  >75-85% la mâna dreaptă, pentru micșorarea rezistenței vasculare pulmonare, îmbunătățirea oxigenării sistemice; administrarea PGE1 ( când  $SO_2$  < 75%) pentru menținerea canalului arterial deschis, doza inițială fiind de 0,05- 0,1 mcg/kg/min, cu micșorarea dozei până la doza de menținere 0,02-0,01 mkg/kg/min; corecția dereglărilor de ritm.

Terapia de bază a hipertensiunii pulmonare constă în combinarea diureticelor cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei: captopril – 0,3mg/kg per priză și spironolactonă în doza de 1 mg/kg în 2 prize.

În 20% de cazuri doza de spironolactonă a fost mărită până la 2 mg/kg/priză. În 23% de cazuri complicate cu insuficiență cardiacă congestivă s-a administrat furosemid - 1 mg/kg/doză la fiecare 6 ore, până la obținerea efectului pozitiv - diureza > 3 ml/kg/oră. În lipsa efectului pozitiv, doza de furosemid a fost majorată până la 3 mg/kg/doză la fiecare 6 ore.

Toți copiii cu malformație cardiacă congenitală cu debut în perioada neonatală precoce au fost consultați de cardiocirurg și supuși corecției chirurgicale în primele 7 zile de viață.

#### Concluzii:

1. Detectarea precoce a MCC este foarte importantă pentru o bună conduită terapeutică ulterioară și include pulsoximetria și măsurarea TA pre și postductale, care sunt disponibile în toate maternitățile din republică, suplimentate cu radiografia cutiei toracice la necesitate, aceste măsuri sunt drept reper în suspecția MCC, împreună cu manifestările clinice (suflu sistolic, suflu diastolic, cianoză, dispnee etc.). La depistarea precoce a maladiei în maternitățile de nivel I și II, nou-născuții pot fi transferați la timp la maternitățile de nivelul III.

2. Confirmarea malformației cardiace congenitale poate fi efectuată doar la maternitatea de nivelul III, unde este posibilă efectuarea EchoCG cu Doppler și a tomografiei computerizate cu contrast, pentru a concretiza defectele structurale.

3. MCC se asociază la naștere cu alte patologii, precum pneumoniile congenitale, infecțiile intrauterine, ischemia post - hipoxică, patologii genetice, malformații asociate, RDIU, SDR și insuficiență respiratorie, confirmând o suferință fetală prelungită și corelează cu datele literaturii de specialitate.

4. Insuficiența respiratorie este un indiciu important în suspecția MCC, fiind un semn clinic care impune investigarea ulterioară pentru depistarea unor malformații congenitale, inclusiv de geneză cardiacă, iar prezența suflului sistolic în mai mult de 2 puncte de auscultatie și/sau a suflului diastolic reprezintă veriga clinică de bază în suspecția MCC în primele ore după naștere.

5. Inițierea rapidă a algoritmilor terapeutici conform Protocolului național și a celui internațional permite îmbunătățirea esențială a prognosticului și a speranței de viață a nou-născuților cu MCC, cu corecția chirurgicală radicală la timp.

#### Bibliografie

1. Aburawi E. The burden of congenital heart disease in Libya. Libyan J. Med. Apo. Page 60; 2006.
2. Mitchell S.C, Korones S.B and Berendes H.W. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. Circulation 43(2008), p. 323-332.
3. Jordan S.C. Scoll. Heart disease in pediatrics. London: Butterwoths, 2010:38.
4. Kitchine D.J. Cardiovascular disease. IN: McIntoch

N, Helms PJ, Smyth RL, 6th ed. Forfar & Arneil Textbook of Pediatrics. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2003; 725-872.

5. Kuehl K.S., Loffredo C.A., Ferencz C. Failure To Diagnose Congenital Heart Disease In Infancy. Pediatrics 2011; 103: 743-7.

6. Camm A.J., Bunce N.H. Cardiovascular disease. Clark M, 6th ed, Kummer & Clark Clinical Medicine. Edinburgh: Elsevier Saunders, 2005; 725-872.

7. Behrman - Nelson Textbook Of Pediatrics . 17th ed . 2004: 1499-1502.

8. Khled A. Pattern of congenital heart disease in Jordan. European Journal of General Medicine 2009; 6(3): 161-165.

9. Longmore, Murray; Oxford Textbook Illustrated Companion to Medicine. 2010: 146-150.

10. Bernstein G., Mannino F.L., Heldt G.P. et al. Randomised multicenter trial comparing synchronised and conventional intermittent mandatory ventilation in neonates. J Pediatr 2006; 128: 453-63.

11. D.S. Weller et al., The Respiratory Tract in Pediatric Critical Illness and Injury, Alik Kornecki and Brian P. Kavanagh, Chapter 6, Mechanical Ventilation, Springer-Verlag, London Limited, 2009.

12. David G. Nichols, Roger's Textbook of Pediatric Intensive Care, 4th Edition, Chapter 34 Mechanical Ventilation, Ed. Lippincot Williams & Wilkins, 2008.

13. Abbas M.H., Adel J.H., Qahtan K. H. Pattern of congenital heart disease in newborn in Al-Diwaniyah maternity and children teaching hospital. QMJ VOL.9 No.15, 2016.



© Larisa Crivceanscaia, Elena Duminik

Larisa Crivceanscaia, Elena Duminik  
**IMPACTUL HIPOTERMIEI TERAPEUTICE ASUPRA EVOLUȚIEI COPIILOR  
CU ENCEFALOPATIE HIPOXICO-ISHEMICĂ**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie*

**SUMMARY**

**THE IMPACT OF THERAPEUTIC HYPOTHERMIA ON THE EVOLUTION OF NEWBORNS  
WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY**

**Keywords:** asphyxia, neonatal encephalopathy, neurological complications

**Purpose of the study:** *to establish the clinical and para-clinical features of neonates with HIEP and to identify the complications in children who have been induced into hypothermia.*

**Materials and methods:** *The study included 51 children admitted to the NICU of the PMSI Institute of Mother and Child, born at the gestational age of 37-43 weeks between 2017 and May 2018, divided into 2 study groups. Thus, the primary group included 23 neonates with no therapeutic hypothermia, the second group - 28 children who were induced into hypothermia therapy. The program Statistica 8.0 was used for statistical analysis of the results.*

**Results:** *An important factor is the quality of the amniotic fluid, which contained meconium in 47.82% cases in group I and 28.57% in group II ( $p < 0.05$ ). All of these indices highlight the severity of newborn status in group II. Because the children of this group were induced into therapeutic hypothermia, the rate of death cases significantly lowered - 26% in group I and 10.71% in group II ( $p < 0.05$ ). Induction into hypothermia had a favorable impact on the children of group II, expressed by fewer complications associated with this pathology.*

**Conclusions:** *The therapeutic hypothermia significantly reduces the morbidity and mortality of neonates with HIEP. However, many of those who survive remain with varying degrees of sequelae on clinical follow-up, highlighting the need to associate neuroprotective mechanisms.*

IMPACTUL HIPOTERMIEI TERAPEUTICE ASUPRA EVOLUȚIEI COPILOR CU ENCEFALOPATIE HIPOXICO-ISCHEMICĂ

**Cuvinte-cheie:** asfixie, EPHI, complicațiile neurologice

**Scopul studiului:** stabilirea particularităților clinico-paraclinice la nou-născuții cu EPHI și identificarea complicațiilor la copiii care au fost induși în hipotermie.

**Materiale și metode:** În studiu au fost incluși 51 copii internați în secția RTI nou-născuți IMSP IMȘiC născuți la termen de 37-43 săptămâni, în perioada 2017- 05.2018, grupați în 2 loturi. Astfel, primul lot include 23 nou-născuți la care nu s-a aplicat hipotermia terapeutică, al doilea lot – 28 copii care au fost induși în hipotermie terapeutică. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0.

**Rezultate:** Un factor important reprezintă calitatea lichidului amniotic, care a fost meconial în 47,82% cazuri în lotul I și 28,57% în lotul II ( $p < 0.05$ ). Toți acești indici scot în evidență gravitatea stării nou-născuților din lotul II. Deoarece copiii acestui lot au fost supuși inducerii în hipotermie terapeutică, cazurile de deces au scăzut semnificativ - 26% în lotul I și 10,71% în lotul II ( $p < 0.05$ ). Inducerea în hipotermie a avut un impact favorabil asupra copiilor din lotul II exprimat prin reducerea complicațiilor asociate acestei patologii.

**Concluzii:** Hipotermia terapeutică reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea nou-născuților cu EPHI. Cu toate acestea, mulți din cei care supraviețuiesc rămân cu sechele de diferit grad la programul follow-up, ceea ce ne demonstrează necesitatea asocierii mecanismelor neuroprotective.

**Introducere.** Encefalopatia hipoxică-ischemică (EPHI) este un tip de encefalopatie neonatală cauzată de hipoxemia sistemică și / sau reducerea fluxului sanguin cerebral care rezultă dintr-un eveniment ischemic acut peripartum sau intrapartum. Este o cauză care poate crește semnificativ mortalitatea și morbiditatea pe termen lung. EPHI poate fi consecință a asfexiei perinatale.

Encefalopatia la nou-născut este definită în baza combinării următoarelor semne clinice:

- dereglări ale conștiinței, ale tonusului muscular și reflexelor ± convulsii
- dereglări de alimentare;
- dereglări de respirație

Asfixia neonatală mai este definită ca eșecul unui nou-născut în stabilirea unei respirații adecvate imediat după naștere.

După datele OMS 2012 decesele neonatale constituie 40% din toate decesele la copiii în vârstă de până la 5 ani.

- 75% revin deceselor neonatale din prima săptămână
- 25 - 45% din ele sunt pe contul deceselor din prima zi de viață.

Cauzele principale de deces ale nou - născuților sunt masa mică la naștere și prematuritatea, infecțiile, asfixia și traumele.

Studiile clinice și experimentale recente au demonstrat că, în urma unei leziuni globale hipoxic-ischemice reversibile, moartea neuronală are loc în două faze. În cazul în care această leziune este severă, poate avea loc rapid “moartea neuronală primară”, legată de hipoxia celulară, cu epuizarea rezervelor energetice celulare (insuficiența energetică primară).

După o perioadă de latență de minim șase ore, debutează faza secundară a morții neuronale tardive. Mecanismele implicate în această etapă sunt reprezentate de

hiperemie, edemul citotoxic, insuficiența mitocondrială, acumularea de excitotoxine, moartea celulară activă (similară apoptozei din cursul dezvoltării), sinteza de oxid nitric, distrucția determinată de radicalii liberi și acțiunea citotoxică a microgliei activate. Faza de latență este asociată cu encefalopatie și activitate convulsivă accentuată și este responsabilă pentru o proporție semnificativă a pierderii celulare finale.

**Actualitatea studiului.** În ultimii 15 ani, au fost elaborate abordări terapeutice care au ca scop blocarea sau diminuarea unei sau mai multor componente ale cascadei patogenetice în declanșarea hipoxiei/ischemiei, care contribuie la deteriorarea creierului nou-născutului.

O metodă unică folosită relativ pe larg la nou-născuți, care au suferit de asfixie moderată sau severă în travaliu este hipotermia terapeutică. Este un prototip de neuro protecție, care influențează asupra opririi proceselor care duc la afectarea creierului. Astfel, o scădere mică a temperaturii corpului la nou-născuți este asociată cu îmbunătățirea stării cerebrale în timpul și imediat după ischemie, cu inhibarea eliberării neurotransmițătorilor excitatori, modificări în modelul morfologic al apoptozei.

Mai multe studii randomizate, bine controlate, cu design solid au dovedit multiple beneficii ale hipotermiei, cum ar fi creșterea supraviețuirii pe termen lung sau îmbunătățirea prognosticului neurologic la supraviețuitori. S-a demonstrat că neuro protecția este eficientă dacă hipotermia se începe în primele 6 ore după expunerea la hipoxie/ischemie. Studiul asfexiei neonatale a demonstrat că dacă procedura răcirii începe până la 1,5 ore după expunerea la hipoxie numărul de celule moarte se reduce cu 70%, dacă procedura se aplică până la 6 ore, numărul de celule nervoase moarte se reduce cu 50%, iar după termenul de 6 ore eficiența ei nu este semnificativă.



**Scopul studiului:** stabilirea particularităților clinico-paraclinice la nou-născuții cu EPHI și identificarea complicațiilor la copiii care au fost induși în hipotermie.

**Obiectivele studiului:** Pentru realizarea scopului noi ne propunem următoarele obiective:

1. Stabilirea indicațiilor pentru hipotermie terapeutică la nou-născuții cu EPHI.

2. Evaluarea evoluției particularităților clinico-paraclinice, inclusiv stadiile encefalopatiei hipoxico-ischemice, temperatura corporală, frecvența cardiacă, frecvența respirației, saturația oxigenului, tensiunea arterială, analiza generală de sânge, trombocitele, timpul coagulării, echilibrul acido-bazic, lactatul, dinamica diurezei, radiografia cutiei toracice și a abdomenului ale nou-născuților cu EPHI grav-medie și gravă.

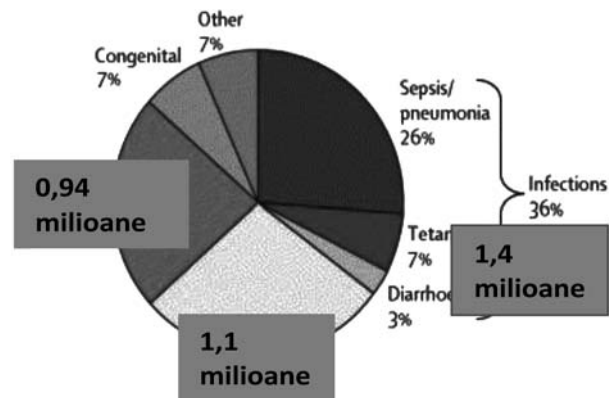
3. Evaluarea complicațiilor neurologice (edemul cerebral, convulsii, hemoragii ventriculare) prin ultrasonografia creierului, tomografia computerizată, electroencefalografia.

4. Studiarea impactului hipotermiei terapeutice asupra tulburărilor neurologice.

**Materiale și metode:** În studiu au fost incluși 51

### Rezultate și discuții:

copii internați în secția RTI nou-născuți IMSP IMȘIC născuți la termen de 37-43 săptămâni, în perioada 2017- 05.2018, grupați în 2 loturi. Astfel, primul lot include 23 nou-născuți la care nu s-a aplicat hipotermia terapeutică, al doilea lot – 28 copii care au fost



induși în hipotermie terapeutică. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0. Diferențele erau considerate statistic semnificative dacă  $p < 0,05$ .

Tabelul 1.

Caracteristica comparativă a indicilor incluși în studiu pe loturi

Indicii	Lot 1 fără hipotermie	Lot 2 cu hipotermie	Valoarea p
Total copii	23 (45,09%)	28 (54,90%)	$p < 0,05$
Internați AVIASAN	13 (56,52%)	13 (46,42%)	$p < 0,05$
Internați IMSP IMȘIC	10 (43,47%)	15 (53,57%)	$p < 0,05$
Operație cezariană urgentă	5 (21,73%)	7 (25%)	$p > 0,05$
Naștere per vias naturalis	23 (45,09%)	16 (57,14%)	$p < 0,05$
Inițierea hipotermiei până la 6 h	0 (0%)	28 (54,90%)	$p < 0,05$
Aplicarea forceps/ vacuumului	3 (13,04%)	10 (35,71%)	$p < 0,05$
Circulară de cordon strânsă	8 (34,78%)	5 (17,85%)	$p < 0,05$
Decolare de placenta	3 (13,04%)	4 (14,28%)	$p > 0,05$
Făt macrosom	2 (8,69%)	5 (17,85%)	$p < 0,05$
Lichid amniotic meconial	11 (47,82%)	8 (28,57%)	$p < 0,05$
Preeclampsie	5 (21,73%)	2 (7,14%)	$p < 0,05$
Asfixia obstetricală severă	11 (47,82%)	15 (53,57%)	$p < 0,05$
Asfixia obstetricală moderată	7 (30,43%)	3 (10,71%)	$p < 0,05$
Deces	6 (26%)	3 (10,71%)	$p < 0,05$
Supraviețuirea	17 (73,91%)	25 (89,28%)	$p < 0,05$
Greutatea medie (kg)	3,373	3,375	$p > 0,05$

În total, pe parcursul a 1,5 ani (2017-2018) au fost înregistrați 51 de cazuri de asfixie severă și moderată. Acești copii s-au născut în IMSP IMȘIC sau au fost transferați aici pe linia AVIASAN. Grupul de copii a fost împărțit în 2 loturi, criteriul de bază fiind prezența sau absența inducerii în hipotermie terapeutică (tabel 1).

Din analiza datelor obținute se determină un raport invers proporțional între lotul I și lotul II la etapa locul nașterii nou-născuților. Astfel, copiii internați pe linia AVIASAN din lotul I constituie 56,52 % ves-

rus 46,42% lotul II ( $p < 0,05$ ) și cei născuți la IMȘIC – lotul I 43,47% vs 53,57% ( $p < 0,05$ ). Modul de naștere nu prezintă diferențe statistice, fiind aproape egale în ambele loturi. Se evidențiază diferența procentuală între loturi cu indicii: aplicarea vacuum-extracției 13,04% vs 35,71%; compresiunea cu cordonul ombilical 34,78% vs 17,85%, făt macrosom 8,69% vs 17,85% ( $p < 0,05$ ). Nu există diferența procentuală între loturi privind indicele de decolare a placentei 13,04% vs 14,28% ( $p > 0,05$ ).

Preeclampsia, decolarea placentei sunt principalele comorbiditățile materne, cu consecințe nefavorabile asupra prognosticului nou-născutului, la fel nu prezintă diferență statistică între loturi.

Un factor important reprezintă calitatea lichidului amniotic, care a fost meconial în 47,82% cazuri în

lotul I și 28,57% în lotul II ( $p < 0.05$ ). Toți acești indici scot în evidență gravitatea stării nou-născuților din lotul II. Deoarece copiii acestui lot au fost supuși inducerii în hipotermie terapeutică, cazurile de deces au scăzut semnificativ - 26% în lotul I și 10,71% în lotul II ( $p < 0.05$ ).

Tabelul 2.

**Caracteristica comparativă a complicațiilor la copiii incluși în studiu**

Indicii	Lot I	Lot II	Valoarea p
Scorul Apgar, media la 1 minut	4,0	3,14	
Hipertensiunea pulmonară	3 (13,04%)	5 (17,85%)	$p > 0.05$
Sindromul convulsiv	15 (65,21%)	10 (35,71%)	$p < 0.05$
Pneumotorace	1 (4,34%)	3 (10,71%)	$p > 0.05$
Hemoragie intraventriculară	4 (17,39%)	2 (7,14%)	$p < 0.05$
EUN	3 (13,04%)	1 (3,57%)	$p < 0.05$
Edem cerebral	8 (34,78%)	4 (14,28%)	$p < 0.05$
Tetraplegia flască	2 (8,69%)	7 (25%)	$p < 0.05$
Hipotonie musculară	2 (8,69%)	5 (17,85%)	$p < 0.05$

Conform datelor tabelului, privind caracteristica comparativă a complicațiilor la copii, în lotul I constituit din nou-născuți care nu au fost induși în hipotermie terapeutică, numărul complicațiilor neurologice, pulmonare și gastrointestinale este mai mare.

Inducerea în hipotermie a avut un impact favorabil asupra copiilor din lotul II exprimat prin reducerea complicațiilor asociate acestei patologii.

Sindromul convulsiv care denotă o afectare severă a SNC, marchează o scădere în lotul II, el fiind depistat în 35,71% de cazuri vs 65,21% cazuri în lotul I ( $p < 0,05$ ).

Complicațiile legate de suportul respirator, pneumotorace au crescut de la 4,34% la 10,71% în lotul II ( $p > 0,05$ ), acest fapt este determinat de durata lungă de aflare la suport respirator în lotul II.

Cu referire la tractul gastrointestinal, patologia cea mai frecventă la copiii cu asfixie severă este enterocolita ulcero-necrotică, o diferență statistică fiind înregistrată și la acest capitol, 13,04% în lotul I vs 3,57% în lotul II ( $p < 0,05$ ).

În Consensul Internațional de Resuscitare cardiopulmonară din 2010 au fost incluse indicațiile hipotermiei terapeutice pentru nou-născut la termen care au suportat asfixie severă sau grav-medie.

Indicațiile hipotermiei terapeutice conform Consensului sunt: termenul de gestație  $> 35$  săptămâni, masa la naștere  $> 1800$  g, vârsta de la naștere  $< 6$  ore la copiii care au suferit de asfixie perinatală moderată sau severă cu parametrii paraclini: EAB din cordonul ombilical în primele minute de la naștere cu  $pH < 7,0$  sau excesul de baze  $BE < -16$ , lactatul  $> 2.5$  mmol/l; istoric perinatal (decolare de placentă, compresiunea cordonului ombilical), scorul Apgar  $< 5$  în primele 10 minute de la naștere.

Contraindicațiile pentru aplicarea hipotermiei terapeutice sunt: termen de gestație  $< 35$  săptămâni, co-

pii cu multiple anomalii de dezvoltare incompatibile cu viața.

**Concluzie**

Hipotermia terapeutică reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea nou-născuților cu EPHI.

Cu toate acestea, mulți din cei care supraviețuiesc rămân cu sechele de diferit grad la programul follow-up, ceea ce ne demonstrează necesitatea asocierii mecanismelor neuroprotective.

În prezentul studiu s-au elucidat beneficiile inducerii în hipotermie a nou-născuților cu encefalopatie severă și moderată.

Rezultatele obținute reprezintă o dovadă că hipotermia terapeutică reprezintă o procedură obligatorie în arsenalul terapeutic abordat în cazul nou-născuților cu asfixie perinatală severă și moderată.

**Bibliografie:**

- Zanelli SA, Stanley DP, Kaufman DA. Hypoxic-ischemic encephalopathy. Medscape. 2015.
- Queensland Health, Health Statistics Branch. Perinatal reports and information. 2015 [cited 2015 April 23].
- Department of Health (Queensland). Neonatal services. Clinical Services Capability Framework for Public and Licensed Private Health Facilities v3.2. 2014.
- American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus Newborn. Hypothermia and Neonatal Encephalopathy. Pediatrics. 2014; 133(6):1146-1150.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. Obstetrics and gynecology. 2014; 123(4):896.
- Queensland Clinical Guidelines. Intrapartum fetal surveillance. Guideline No. MN15.15-V4-R20. Queensland Health. 2015.

7. Frymoyer A, Lee S, Bonifacio SL, Meng L, Lucas SS, Guglielmo BJ, et al. Every 36-h gentamicin dosing in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *J Perinatol*. 2013; 33(10):778-82.

8. Frymoyer A, Meng L, Bonifacio SL, Verotta D, Guglielmo BJ. Gentamicin pharmacokinetics and dosing in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy receiving hypothermia. *The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. 2013; 33(7):718-26.

9. Choudhary M, Sharma D, Dabi D, Lamba M, Pandita A, Shastri S. Hepatic dysfunction in asphyxiated neonates: prospective case-controlled study. *Clin Med Insights Pediatr*. 2015; 9:1-6.

10. Sarkar S, Barks J. Management of neonatal morbidities during hypothermia treatment. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015; 20(2):97-102.

11. Fleiss B, Tann CJ, Degos V, Sigaut S, Van Steenwinckel J, Schang A-L, et al. Inflammation-induced sensitization of the brain in term infants. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2015; 57 Suppl 3:17-28.

12. Tagin M, Woolcott C, Vincer M, Whyte R, Stinson D. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. York: University of York Centre for Reviews and Dissemination; 2014.

© Natalia Bursacovscaia

Natalia Bursacovscaia

**REDUCEREA INTENSITĂȚII MIȘCĂRILOR FETALE CA UN CRITERIU STĂRII INTRAUTERINE A LUI  
IMSP Institutul Mamei și Copilului**

**SUMMARY**

**DECREASED FETAL MOVEMENTS AS ONE OF THE CRITERIA OF ITS INTRAUTERINE STATE**

**Key words:** stillbirth, mature fetus, intrauterine growth restriction, fetal movement.

**Background.** *The opinion of modern obstetrics science about the role of decreased fetal movements as a screening method of intrauterine fetal state is ambiguous.*

**Material and methods.** *A prospective study of intrauterine ante- and intranatal death of a mature fetus was carried out within the framework of the Mother and Child Institute and the District Hospital of Ialoveni from January 2016 to April 2018. 103 interviews were conducted: 33 women with an unfavorable outcome (30 cases of antenatal death and 3 cases intranatal) and 70 women, which delivered live new-borns.*

**Results and discussion.** *Respondents were asked about the slowing or decreasing intensity of fetal movements during this pregnancy. In the general sample, almost half of the respondents (44.7%) answered that they experienced this condition. For 52.2% (n = 24) of women who experienced one or more episodes of decreased intensity of fetal movements, pregnancy was complicated by intrauterine fetal death. Thus, this anxiety state was a statistically significant risk factor for the intrauterine state of the fetus and its death (OR = 5.82; CI 2.32-14.56). The knowledge of pregnant women about the need to monitor the fetal movement is not a protective factor to prevent the stillbirth case (OR = 0.74; CI 0.29-1.85). The total disappearance of fetal movements was noted by 22.3% of the respondents, of whom 91.3% gave birth to a fetus with an Apgar score of 0 points. In patients with decreased fetal movements, a delay of fetal growth was detected in 19.6%, compared with 5.3% in the group of pregnant women who did not notice this change in the character of movements (OR = 4.38; CI 1.11-17.26). A fifth part of patients with antenatal fetal death did not notice the moment of complete disappearance of his movements. With a decrease in the intensity of fetal movements, slightly more than half of pregnant women (58.6%, n = 27) sought medical help. The complete disappearance of fetal movements was a more alarming sign for pregnant women, as in this situation 78.2% of pregnant women applied for help. Conclusions. 1. Decreased fetal movements can be considered as a prognostic criterion for stillbirth, but confirmatory studies are required before making recommendations for public health. 2. Direct knowledge of the need to monitor the movement of*

*the fetus is not a protective factor to prevent the stillbirth case. Significantly more important is not just the recognition of the violation of the character of the fetal movements, but the awareness of the patient herself about the need to seek medical help. 3. We agree with the opinion of M. Williams and his colleagues that the relationship between the disappearance of fetal movements and the high percentage of fetal death can be partly explained by recourse of patients with fetal death that has already occurred and therefore the absence of his movements.*

## РЕЗЮМЕ

### СНИЖЕНИЕ ИНТЕНСИВНОСТИ ШЕВЕЛЕНИЙ ПЛОДА КАК ОДИН ИЗ КРИТЕРИЕВ ЕГО ВНУТРИУТРОБНОГО СОСТОЯНИЯ

**Ключевые слова:** мертворождение, задержка внутриутробного развития, шевеление плода.

**Введение.** Мнение современной акушерской науки о роли снижения шевелений плода как скринингового метода нарушения его внутриутробного состояния неоднозначно.

**Материал и методы.** Проведено проспективное исследование внутриутробной анте- и интранатальной гибели зрелого плода в рамках Института Матери и Ребенка и Районной больницы г. Яловены в период с января 2016 по апрель 2018. Проведено 103 собеседования: с 33 женщинами с неблагоприятным исходом (30 случаев антенатальной гибели и 3 случая интранатальной) и 70 женщин, родивших живого ребенка.

**Результаты и обсуждение.** Респондентам был задан вопрос о замедлении или снижении интенсивности шевелений плода в течение данной беременности. В общей выборке почти половина респондентов (44,7%) ответила, что испытывали подобное состояние. Для 52,2% (n=24) женщин, испытавших один и более эпизодов снижения интенсивности шевелений плода, беременность осложнилась внутриутробной гибелью плода. Таким образом, это тревожное состояние явилось статистически значимым фактором риска нарушения внутриутробного состояния плода и его гибели (OR=5,82; CI 2,32-14,56). Само знание беременных женщин о необходимости наблюдения за шевелением плода не является защитным фактором для предотвращения случая мертворождения (OR= 0,74; CI 0,29-1,85). Полное исчезновение шевелений плода отметили 22,3% респондентов, из которых 91,3% родили плод с оценкой по шкале Апгар 0 баллов. Пятая часть пациенток с антенатальной гибелью плода не отметили момент полного исчезновения его шевелений. У пациенток с замедлением шевелений плода в 19,6% была выявлена задержка роста плода по сравнению с 5,3% в группе беременных женщин, не отметивших данного изменения характера шевелений (OR=4,38; CI 1,11-17,26). При снижении интенсивности шевелений плода чуть больше половины беременных женщин (58,6%, n=27) обратились за медицинской помощью. Полное исчезновение шевелений плода явилось более тревожным истораживающим признаком для беременных, так как в данной ситуации за помощью обратились 78,2% беременных. Выводы. 1. Снижение интенсивности шевелений плода можно рассматривать как прогностический критерий внутриутробной гибели плода, однако необходимы подтверждающие исследования для озвучивания рекомендаций для общественного здравоохранения. 2. Непосредственно знание о необходимости наблюдения за шевелением плода не является защитным фактором для предотвращения случая мертворождения. Значительно более важным является не просто распознавание нарушения характера шевелений плода, а осознание самой пациенткой необходимости обратиться за медицинской помощью. 3. Мы согласны с мнением M. Williams и его коллегами о том, что взаимосвязь между исчезновением шевелений плода и высоким процентом внутриутробной гибели плода может быть отчасти объяснено обращением пациенток с уже произошедшей смертью плода и потому отсутствием его шевелений.

**Introducere:** Nașterea unui făt mort este un eveniment tragic atât pentru femei, cât și pentru familiile lor. Multe cazuri de deces fetal intrauterin se petrec în trimestrul III într-o sarcină aparent fiziologică și sunt precedate de o scădere a intensității mișcărilor fetale [1, p.79]. Cu toate acestea, opinia științei obstetricale moderne despre rolul reducerii mișcărilor fetale ca a unei metode de screening al dereglării stării intrauterine a fătului rămâne ambiguă. Fiona Cross-Sudworth și Jason Gardosi, de la Institutul de Perinatalogie din Birmingham au stabilit că mamele cu moartea intrauterină a fătului semnalau mai des reducerea intensității mișcărilor fetale, în comparație cu cazurile, finalizate cu nașterea unui făt viu (35% vs. 13%) [2, pag.

87]. Pe de altă parte, M. Williams și colab. a demonstrat faptul că diminuarea mișcărilor fetale are un risc doar ușor crescut de retenție de creștere intrauterină, și prin urmare, această caracteristică nu este o metodă de screening efectivă a dereglării creșterii și dezvoltării intrauterine a fătului [3, p.79].

Media indicatorului mortalității în Republica Moldova în a perioada anilor 2012-2015, conform datelor Anuarului Statistic, a constituit 6,6‰ [5, p. 12]. Totodată, există o insuficiență a datelor oficial publicate despre ponderea deceselor feților la termen (> 37-a săptămână de gestație), în structura pierderilor perinatale în Republica Moldova, în special pentru fenomenul de mortalitate. În scopul elucidării

aspectului aspect noi am calculat indicatorii mortinatalității la termen pentru toate instituțiile medicale ale Republicii Moldova conform datelor oficiale obținute din rapoartele statistice anuale de ramură privind asistența medicală acordată parturientelor și lăuzelor (formular nr. 32A). Astfel, s-a stabilit o rată medie a mortinatalității la termen pe cei 4 ani studiați (2012-2015), egală cu 2,4‰ [8]. Deci, peste 1/3 din toate decese intrauterine ante- și intranatale revin decesului fătului la termen. Datele literaturii pledează că de mai multe ori aceste decese se datorează unor cauze care pot fi prevenite [6, p. 3, 10]. Reducerea mortinatalității la termen necesită intervenții în mare parte necostisitoare [7, p.167].

**Material și metode:** a fost efectuat un studiu prospectiv privind decesele ante- și intranatale a le feților maturi atestate în cadrul Institutului Mamei și Copilului și Spitalului Raional Ialoveni, în perioada ianuarie 2016 - aprilie 2018. Pe parcursul acestor 2 ani și jumătate au fost intervievați, sau prin alte cuvinte supuși autopsiei verbale, mame ce au născut un făt mort (0 scor Apgar, în primul și al cincilea minut de viață), începând de la 37-a săptămână de sarcină. Grupul de control l-au constituit mamele cu un rezultat favorabil al sarcinii, și anume nașterea unui făt viu matur imediat înainte și după un caz de mortinatalitate în aceeași secție obstetricală. Pacientelor le-au fost adresate un șir de întrebări, așa cum este reflectat în chestionarul autopsiei verbale permis de Comitetul de Etică și Deontologie al Institutului Mamei și Copilului, cu acordul informat semnat al pacientei.

Astfel, a avut loc comunicarea cu 103 paciente: 33 - cu un rezultat nefavorabil (30 de cazuri de deces antenatal și 3 cazuri de deces intranatal) și 70 de femei care au născut un copil viu la termen.

**Rezultate și discuții:** La întrebarea „Ați fost informată despre semne de pericol în sarcină (hemoragie, scurgerea lichidului amniotic, stare febrilă etc.)?” 24,2% dintre respondente au răspuns negativ, fără diferențe în cele două loturi (24,2% vs 24,3%), pe când la întrebarea cu privire la necesitatea supravegherii mișcărilor fetale 78,7% din respondente au răspuns afirmativ. Am observat că mai des au răspuns negativ femeile care au născut un făt mort (30,3% în grupul de mort-născuți vs 24,3% născuți vii). Această categorie de paciente a afirmat mai frecvent că nu au primit recomandări atât privind semnele alarmante în timpul sarcinii, cât și despre monitorizarea mișcărilor fetale. Eventual acest fapt se datorează stării de deprimare și de depresie a gravidelor, cauzată de stresul pierderii unui copil mult-așteptat, precum și atitudinii create, predominant negative, față de sistemul de asistență medicală a mamei, în general. În pofida faptului că cunoașterea necesității monitorizării mișcărilor fetale tinde a fi un factor de protecție pentru prevenirea cazurilor de mortinatalitate cu raportul șanselor mai puțin de 1,0, această afirmație nu-și găsește veridicitate statistică cu un interval de încredere ce conține 1,0 (OR = 0,74; CI 0,29-1,85) (Fig. 1).

Concomitent, respondentele au fost întrebat despre încetinirea sau reducerea intensității mișcărilor fetale în timpul sarcinii actuale. În eșantionul reprezentativ general aproape jumătate de respondente (44,7%) au menționat că au trăit o stare similară (Fig. 2). Pentru 52,2% (n = 24) femei, care s-au confruntat cu unul sau mai multe episoade de reducere a mișcărilor fetale, sarcina s-a complicat cu moartea ”in utero” a fătului. Așadar, această stare alarmantă a reprezentat un factor de risc statistic semnificativ al dereglării stării intrauterine a fătului și decesului intrauterin al lui (OR = 5,82; CI 2,32-14,56).

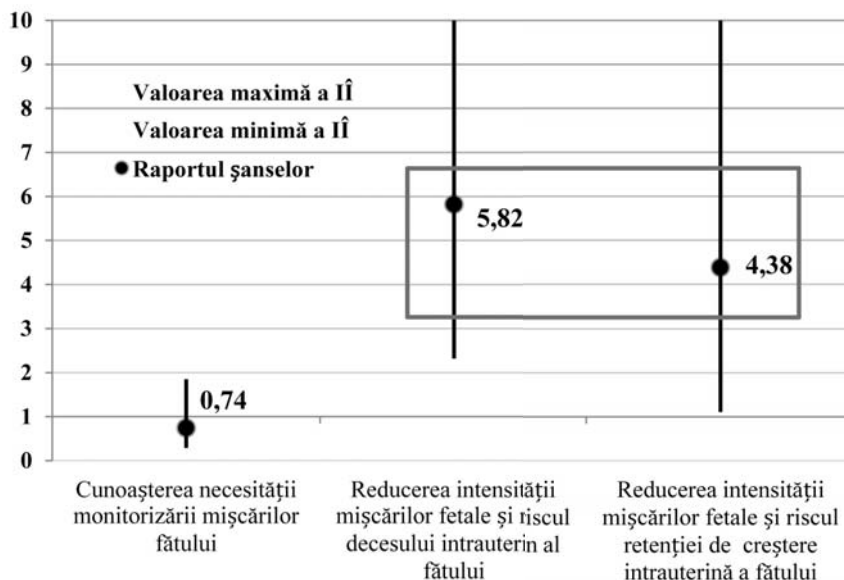


Fig. 1 Factorii de risc și de protecție în cazul dereglării caracterului mișcărilor fătului

Un aspect important este dispariția completă a mișcărilor fetale, reprezentată printr-un procent mai mic în eșantionul general, în comparație cu reducerea intensității - 22,3% dintre respondente. Femeile gravide, care au notat dispariția completă a mișcărilor fetale, în 91,3% din cazuri, au născut un făt cu scor Apgar 0 puncte.

M. Williams și colab. menționează, în cadrul unei conferințe internaționale consacrate mortinatalității și

morții subite a sugarului, ce a avut loc la Amsterdam în 2014, că relația dintre dispariția mișcărilor fetale și un procent ridicat de deces fetal poate fi parțial explicată prin adresarea la medic a pacienților cu moartea fetală, din care cauză el nu mai face mișcări [3, p.79]. Cu alte cuvinte, absența mișcărilor fetale de regulă, este un simptom al decesului antenatal "in utero", și nu un factor de risc.

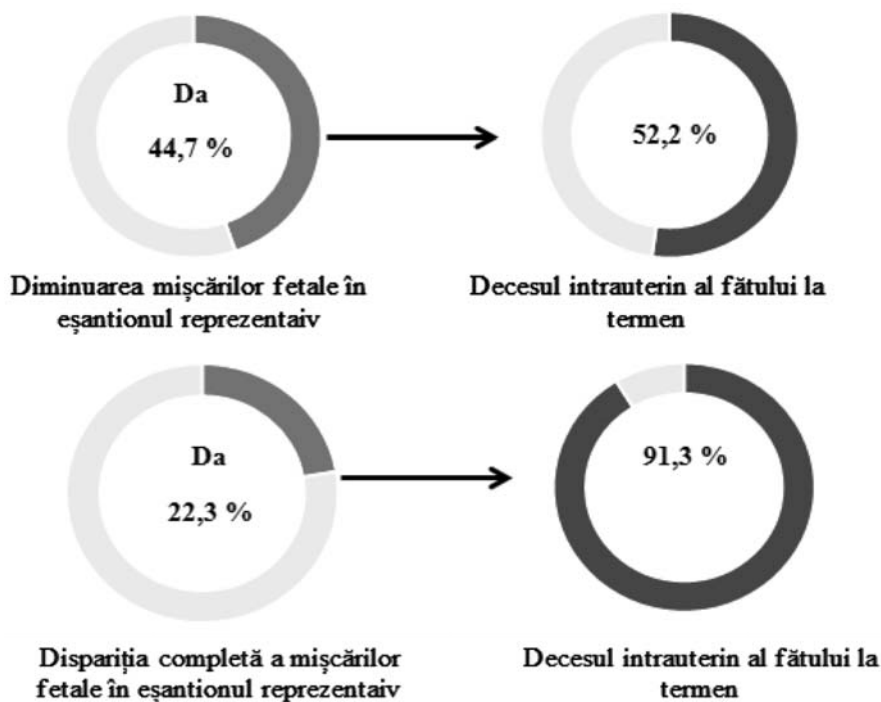


Fig. 2 Răspunsul respondentelor despre schimbarea caracterului mișcărilor fetale în timpul sarcinii actuale și rezultatul sarcinii

O treime din paciențele (30,3%, n = 10) la care sarcina s-a terminat cu moartea intrauterină a fătului, nu au putut să identifice dispariția mișcărilor fetale. După executarea amendamentelor pentru cele 3 cazuri de deces intranatal al feților incluse în studiu, am primit rezultatul de 21,2% (n = 7). Ca urmare, o cincime dintre paciențele cu moartea antenatală a fătului nu au sesizat momentul dispariției complete a mișcărilor fetale. (Fig. 3).

Unii cercetători, cum ar fi J. Gardosi și M. Williams, relatează despre o interdependență nesemnificativă dintre reducerea intensității mișcărilor fetale și reținerea creșterii intrauterine a fătului (OR 1,09; CI 1.04-1.13) [3]. În studiul nostru, această interdependență a fost mai puternică. Astfel, la paciențele cu diminuarea mișcărilor fetale în 19,6% cazuri a fost evidențiată restricția de creștere intrauterină comparativ cu 5,3% în grupul de femei gravide care nu au observat schimbări în caracterul mișcărilor (OR = 4,38; CI 1,11-17,26).

În cazul reducerii intensității mișcărilor fătului, ceva mai mult de jumătate din femeile gravide



Fig. 3 Sesizarea mișcărilor fetale de către femeile cu mortinatalitate la termen

(58,6%, n = 27) s-au adresat după ajutor medical. Dispariția completă a mișcărilor fetale a fost un semn mai alarmant pentru femeile gravide, deoarece în această situație s-au adresat după ajutor 78,2% de femei. Restul de paciente se adresau în staționar doar cu debutul travaliului sau scurgerea prenatală a lichidului amniotic. Pacientele cu tulburarea caracterului mișcărilor fetale au ales mai frecvent o tactică expectativă, ceea ce explică timpul mediu îndelungat de la identificarea problemei și solicitarea ajutorului ( $40,4 \pm 9,5$  ore). De regulă, femeile gravide cu apariția acestui tip de probleme se adresau direct la un ginecolog în ambulatoriu sau într-un spital, mai puțin la medicul de familie. Daniel Nuzum și colab. a atras, de asemenea, atenția asupra faptului că în societate în ansamblu se atestă lipsa cunoștințelor cu privire la frecvența, cauzele și metodele de identificare a morții fetale intrauterine. Drept urmare, se impune necesitatea de a îmbunătăți nivelul de informare și conștientizare al populației cu privire la factorii de risc ai mortalității, care trebuie să facă parte din programul de educație prenatală [4].

#### **Concluzii:**

1. Reducerea intensității mișcărilor fetale este poate fi considerată ca un criteriu de prognostic al decesului intrauterin al fătului, însă sunt necesare studii de confirmare înainte de a se face recomandări pentru sănătatea publică.

2. Cunoașterea necesității de a monitoriza mișcărilor fetale nu este un factor de protecție pentru a preveni cazurile de mortalitate. Mult mai important este ca, atunci când constată unele perturbări ale mișcărilor fetale, pacienta să conștientizeze necesitatea de a solicita ajutor medical.

3. Suntem de acord cu M. Williams și colab. că interdependența dintre dispariția mișcărilor fetale și un procent sporit de deces al fătului "în utero" poate fi parțial explicată prin adresarea după ajutor medical a pacientelor cu moartea fetală a cărei simptom este lipsa mișcărilor.

#### **Bibliografie:**

1. Vicky Flenady et al. The 'my baby's movements' study: using mobile phone technology to reduce third-trimester stillbirths. In: Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., 147 p. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf>

2. Fiona Cross-Sudworth, Jason Gardosi. Evaluation of standardised clinical outcome review (SCOR) Pilot Project. In: Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., 147 p. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf>

3. Williams M. et al. Decreased fetal movements: risk of fetal growth restriction and stillbirth. In: Abstractbook of The 2014 International Conference on Stillbirth, SIDS and Baby Survival. Amsterdam, 18-21 September 2014., 147 p. <http://www.babysurvival2014.nl/wp-content/uploads/2014/09/Abstractboek-congres-babysurvival.pdf>

4. Daniel Nuzum et al. The public awareness of stillbirth: a population study. In: BMC Pregnancy and Childbirth 2017, 17(Suppl 1):299, p.1-2

5. Anuarul Statistic al Sistemului de Sănătate din Moldova Anul 2015. Ocrotirea Sănătății populației în Republica Moldova (indicii pe Republica Moldova în grafice și tabele). Chișinău, 2016. 43 p.

6. Anjali Choudhary1, Vineeta Gupta. Epidemiology of Intrauterine Fetal Deaths: A Study In Tertiary Referral Centre In Uttarakhand. IOSR Journals (IOSR Journal of Dental and Medical Sciences), 2014; Volume 13, Issue 3, Ver. II, p. 3-6

7. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T., Petrov V., Gardosi J. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. BJOG 2014; 121 (Suppl. 4): 167-171.

8. Bursacovschi N., Petrov V., Carauș T., Ețco C. Fenomen de mortalitate la termen în Republica Moldova. Abordarea multidisciplinară a prematurului. A X-a Ediție Conferinței "Zilele Neonatologiei Moldave", cu participare internațională. Iași: "Tehnopass". 2017, 15-21. ISBN 978-606-687-316-1.

Chiril Grecu, Ala Burlacu, Ludmila Ețco, Igor Opalco, Valeriu Padure  
**FACTORII OBSTETRICALI DE RISC AI MORTINATALITĂȚII**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului, Laboratorul științific Obstetrică*

SUMMARY

OBSTETRIC RISK FACTORS OF STILLBIRTH

**Key words:** stillbirth, obstetrical risk factors.

**Background:** *The Millennium Development Goals have played an important role in reducing the high rates of maternal and infant mortality in low and middle income countries. But with all advances in pregnancy and childbirth behavior, the level of antenatal and intranatal death of the fetus remains high in both the Republic of Moldova (RM) and in the world.*

**Material and methods:** *The subject approached in this article is based on the analysis of the data obtained in a case-control study carried out within the level III maternity Institute of Mother and Child, during the period 2016-2017. The study included the total number of births with dead-born girls from 23 to 42 weeks, which occurred during this period and consisted of 134 clinical cases (baseline group). The control group consisted of 208 births with live newborns in the same obstetric departments. The purpose of the work is to determine the obstetrical factors that influence the antenatal mortality.*

**Results:** *Attributable risk increases when the mortality is recorded in the past, the attributable risk reaches the value of OR = 5,58. Evolution of pregnancy in the background, such as: antenatal haemorrhage (OR = 2.07), preeclamptic states (OR: 2,10), oligoamnios (OR = 5.47) - is a relevant attributable risk of mortality. Early maturation of the placenta (OR 11,41), pathological insertion of the umbilical cord OR 5.04). the multiple cord blood (OR 3,67) and the abnormal intrauterine position (OR 2,95) of the fetus – have a high predictive risk of antenatal mortality.*

**Conclusions:** *There are many risk factors, more often in the association or individually that act directly or indirectly reducing the chances of the child born alive. Only knowing and selecting them, you can assess the risk of an ante or intrapartum death of the fetus and apply the appropriate steps to prevent this.*

РЕЗЮМЕ

ВЛИЯНИЕ АКУШЕРСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА УРОВЕНЬ МЕРТВОРОЖДАЕМОСТИ

**Актуальность:** *Цели в области развития, сформулированные в Декларации тысячелетия, сыграли важную роль в снижении высоких показателей материнской и младенческой смертности в странах с низким и средним уровнем дохода. Но со всеми достижениями в области наблюдения за беременностью и родами уровень антенатальной и интранатальной смерти плода остается высоким как в Республике Молдова (РМ), так и во всем мире.*

**Материалы и методы:** *Проанализированы данные, полученные при исследовании клинических случаев родов, проведенных в Родильном доме III уровня (Институт Матери и ребенка) в период с 2016-2017 гг. В исследование включены роды с мертворожденными в сроках гестации с 23-42-недели, основная группа состояла из 134 клинических случаев, контрольная группа состояла из 208 родов с живыми новорожденными в тех же акушерских отделениях.*

**Результаты:** *Мертворождаемость в акушерском анамнезе уменьшает шанс родить живого ребёнка, OR = 5,58, в то же время повторная беременность и повторные роды играют защитную роль учитывая опыт беременной следить за своим состоянием.*

*Развитие беременности на фоне антенатального кровотечения в ранних сроках было отмечено чаще на 7,74% в основной группе (OR= 2,07), гипертензия индуцированная беременностью изменяет соотношение шансов до OR= 2,42, а преэклампсия до OR=2,10. Оценка морфофункционального статуса фетально-плацентарного комплекса во время беременности остается основным существенным исследованием (УЗИ во 2-3 триместре беременности), которое может регистрировать обусловленные явления прогнозирующие риски смертности, а именно: раннее созревание плаценты (OR=11,41) патологическое прикрепление пуповины (OR=5.04), множественное обвитие пуповины вокруг шеи (OR= 3,67), в том числе неправильное положение плода (OR=2,95): - все эти моменты уменьшают шансы рождения живого ребёнка.*

**Выводы:** *Существует множество акушерских факторов риска, чаще в ассоциации или в отдельности, ко-*



*торые действуют прямо или косвенно уменьшая шансы ребёнка родиться живым. Только зная и выделяя их, можно оценить риск ante или интранатальной смерти плода и применить соответствующее шаги для предотвращения этого.*

**Introducere:** Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului au jucat un rol important în reducerea nivelului ridicat al mortalității materne și infantile în țările cu venituri mici și mijlocii. Se observă progrese semnificative în ultimii 25 de ani, atât în ceea ce privește supraviețuirea copiilor, cât și în realizarea unei gravidități sigure [1, 2].

Dar cu toate progresele înregistrate în conduita sarcinii și nașterii, nivelul decesului antenatal și intranatal al fătului rămâne a fi înalt atât în Republica Moldova (RM), cât și în întreaga lume. Astfel, OMS a remarcat marea povară globală a mortinatalității, cu aproximativ 2,6 milioane de femei și familii afectate în 2009, publicând pentru prima dată estimările naționale, regionale și mondiale privind nașterile cu morți-născuți în 2011 [3].

Rata mortinatalității variază de la 2,0 la 1000 de născuți în Finlanda, până la 40 și mai multe decese în Nigeria și Pakistan [4]. În RM rata mortinatalității a constituit 6,5 la 1000 de născuți vii și morți în anul 2017 [5].

Etiologia decesului fetal rămâne necunoscută în 25-60% din cazuri. Atunci când o cauză este clar identificată, ea poate fi atribuită patologiei fetale, materne sau placentare. Un studiu prospectiv a atribuit în totalitate patologiei placentare 64,9% de mortinatalitate fetală. Același studiu a remarcat rate mai mari de deces fetal din cauza patologiei placentare la vârsta gestațională supramatură. [6]

O metaanaliză a 96 de studii a constatat că excesul de greutate și obezitatea maternă au fost factorul de risc care poate fi modificat cu cel mai mare rang pentru decesul antenatal sau intranatal al fătului [7, 8, 9]. Vârsta maternă avansată (> 35 ani) și fumatul matern au fost, de asemenea, semnificative din acest punct de vedere.

Condițiile obstetricale și anomaliile placentare au constituit, de asemenea, cauze frecvente cauze ale nașterii cu făt mort, constatate într-un studiu bazat pe un eșantion reprezentativ [10]. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului și hemoragiile antenatale au fost factorii de risc ai evoluției sarcinii cu cea mai mare rată a mortinatalității. Diabetul preexistent și hipertensiunea arterială sunt, de asemenea, contributory importanți la mortinatalitate. [11]

Totuși, până la 60% dintre nașterile cu deces fetal nu au o etiologie identificabilă. Încercarea de a determina cauza morții fetale rămâne importantă, deoarece poate influența estimările recidivelor, consilierile preconceptionale viitoare, gestionarea sarcinii, procedurile de diagnostic prenatal și managementul neonatal.

Activitatea rețelei sanitare privind urmărirea gravidelor este, la rândul ei, o cauză asupra căreia se poa-

te acționa pentru diminuarea numărului de mortinatalitate. Din acest punct de vedere rezultă o structură a numărului de controale medicale prenatale efectuate la mamele care au născut un făt mort, menită să atragă atenția asupra slabei depistări a gravidelor în cauză și/sau a depistării lor tardive (în ultimul trimestru de sarcină). Din această cauză intervenția pentru prevenirea și/sau diminuarea riscurilor de a da naștere la un făt mort devine inefficientă, tardivă sau imposibilă. Măsurile legislative și organizatorice ale statului și, în special ale MS, sunt determinante în acest sens [12].

Totodată, este binevenită aprecierea incidenței factorilor de risc obstetricali ai mortinatalității și structurii lor anume în R.Moldova. Din acest motiv analiza diferitor factori, ce influențează această patologie este actuală și prezintă o valoare practică și economică importantă.

Pornind de la aceste constatări, **scopul lucrării** este determinarea factorilor obstetricali ce influențează mortinatalitatea.

**Material și metode:** Subiectul abordat în acest articol se bazează pe analiza datelor obținute în cadrul unui studiu caz-control efectuat în incinta maternității de nivelul III (IMSP Institutul Mamei și Copilului) pe perioada anilor 2016-2017. Eșantionul de studiu a inclus numărul total de nașteri cu feți mort-născuți de la termenul de 23 s.a până la 42 s.a., ce au avut loc în această perioadă și care au constituit 134 de cazuri clinice (lotul de bază). Grupul de control l-au format 208 nașteri cu feți vii în aceleași secții obstetricale. Aceste cazuri clinice au fost urmărite prospectiv și completată o anchetă-caz (elaborată în cadrul studiului) cu date provenite din discuția cu pacienta. Pentru obținerea informației necesare a fost studiată și documentația medicală: documentația primară a evidenței gravidei (formularul.113/e), fișa bolnavului de staționar (formularul 001-1/e), studiul histopatologic al placentei și anexelor (formularul 014/e), datele necropsiei mort-născutului.

Pentru administrarea bazei de date s-a utilizat Microsoft Excel 2010.

Analiza rezultatelor obținute a fost efectuată prin: calcularea indicatorilor de frecvență, a valorilor medii și a devierii valorilor medii aritmetice. Veridicitatea rezultatelor a fost obținută prin calcularea pragului de semnificație „p”, cu ajutorul calculatorului epi-info. Riscul relativ estimat (OR) și intervalul confidențial (CI) au fost calculate în baza „Tabelului de contingență 2×2”.

**Rezultate și discuții:** Analizând datele obținute în cadrul studiului actual în funcție de numărul gestației și paritate, se constată o incidență mai redusă a pacientelor bipare 26,77 % (36) și multipare 23,13% (31), comparativ cu pacientele primipare care constituie 51,44 % (67) din cazuri cu mortinatalitate. (tab.1)

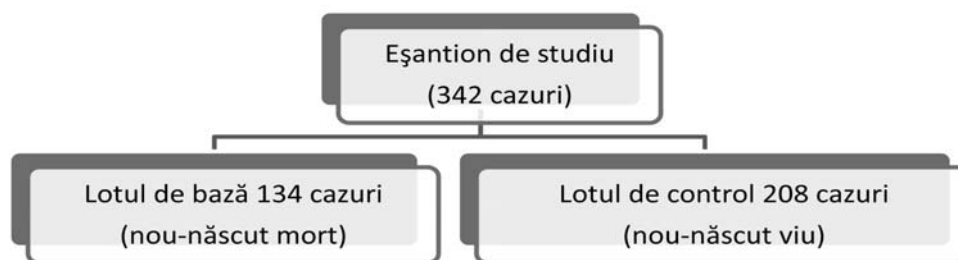


Figura 1. Repartiția loturilor de paciente incluse în studiu

Tabelul 1.

**Repartiția loturile de studiu în funcție de gestație și paritate**

Criteriu	NN. morți (N=134)		NN.vii (N=208)		Semnificația	
	n1	P±ES(%)	n2	P±ES(%)	t	p
Primigestă	52	38,81±4,21	77	37,02±3,35	0,27	≥0,05
Bigestă	36	26,87±3,83	50	24,04±2,96	0,25	≥0,05
Multigestă	48	37,31±4,18	83	39,90±3,40	0,29	≥0,05
Primipară	67	51,44±4,32	101	48,56±3,47	0,36	≥0,05
Bipară	36	26,87±3,83	67	32,21±3,24	0,57	≥0,05
Multipară	31	23,13±3,64	40	19,23±2,73	0,39	≥0,05

Diferența de 11,19%(15) dintre pacientele cu prima gestație și prima naștere realizată cu mortinatalitate ne sugerează anamnestical ginecologic periclitat de avort, comparativ cu lotul de control unde acest indice a constituit doar 4,81% (10) cazuri. O diferență

nesemnificativă, dar totuși, ne orientează să credem că la pacientele care au avut o naștere sau mai multe nașteri, această experiență are un caracter protectiv de incidență a mortinatalității.

Tabelul 2.

**Repartiția loturilor în funcție de antecedentele ginecologice**

Criteriu	NN. morți (N=134)		NN.vii (N=208)		Raportul șanselor		
	n1	P±ES(%)	n2	P±ES(%)	p	OR	IC 95%
Avort spontan	30	22,39±3,08	25	12,02±2,05	≥0,05	3,62	1,54-8,69
Avort la solicitare	29	21,64±3,56	44	21,15±2,83	≥0,05	1,18	0,57-2,42
Sarcini stagnante	34	25,37±3,76	19	9,3±2,0	≥0,05	1,73	0,69-4,37
BIP cronică	39	29,10±3,92	27	12,98±2,33	≥0,05	2,6	1,28-5,30
Miom uterin	6	4,48±1,79	10	4,81±1,48	≥0,05	0,92	0,21-3,81

La pacientele din lotul de bază urmărim o incidență mai mare cu 12,37% de avort spontan în antecedente. Reieșind din calculele corelării statistice, acest contingent de paciente adăunează un risc atribuabil de OR 3,62 [ 95% CI 1,54 - 8,69]. În lotul de control s-a observat de două ori mai rar întâlnită boala inflamatorie pelvină, deci acest fenomen de suferință cronică poate agrava șansele femeii de-a naște un copil viu OR 2,6 [ 95% CI 1,28 - 5,30]. La fel observăm acest decalaj și în cazul sarcinii stagnante în antecedente raportul șanselor constituind OR 1,73[ 95% CI 1,54 - 8,69]. Evaluarea sarcinii pe fundalul prezenței miomului uterin nu a evidențiat diferență statistică semnificativă. (tab.2)

Nașterea prematură în antecedente nu agravează raportul șanselor de-a naște un copil viu, nici modul rezolvării nașterilor (operație cezariană) anterioare nu

perechitează această posibilitate (tab.3). Riscul atribuabil se schimbă semnificativ în cazul înregistrării mortinatalității în antecedente, când el atinge valoarea de OR 5,58 [ 95% CI 1,39 - 25,98]. N-au fost acumulate suficiente cazuri clinice în privința antecedentei sarcinilor suprapurtate și hemoragiei în nașterea precedentă pentru a examina comparativ aceste aspecte anamnestice (fig.1).

Vârsta sarcinii la luarea în evidență lotul de bază: 8,86% din mame nu au fost luate în genere în evidență, 30,59% au fost luate cu întârziere în trimestrele II – III de sarcină, dintre care 60,45% n-au fost investigate complet conform programului de asistență antenatală, comparativ cu lotul de control: 1,92% nu au fost în evidența medicului de familie, iar 31,25 au fost luate în evidență cu întârziere, dintre care 27,40% n-au fost investigate complet.

Tabelul 3.

## Repartiția loturilor în funcție de antecedente obstetricale

Criteriu	NN. morți (N=134)		NN.vii (N=208)		Semnificația	
	n1	P±ES(%)	n2	P±ES(%)	t	p
Nașteri premature	6	4,48±1,79	26	12,05±2,29	2,4	≥0,05
Mortinatalitate	27	20,50±3,41	4	1,92±0,9	2,6	≥0,01
Sarcină suprapurtată	1	0,75±0,4	1	0,48±0,2	0,2	≥0,05
Hemoragie în nașterea precedentă	2	1,49±0,41	2	0,96±0,42	0,3	≥0,05
OC în anamneză	15	11,19±2,72	20	9,62±2,04	0,3	≥0,05

Deși uneori numărul de controale prenatale a crescut (ca urmare a măsurilor luate de factorii competenți), aprecierea evoluției de normalitate se dovedește a fi superficială din moment ce numărul deceselor este foarte mare pentru sarcini normale ca evoluție și care nu au ridicat probleme deosebite în timpul urmăririi gravidelor. Această structură denotă deci carențe

în activitatea de urmărire a sarcinii (urmărire doar în primele luni, proasta urmărire sau prezentarea prea târziu a gravidei la control prenatal). De asemenea, aprecierea eronată a unei sarcini ca normală a putut determina netrimiteria gravidei către un eșalon competent dotat pentru a asigura supraviețuirea unui făt cu probleme sau prevenirea decesului fetal tardiv.

Tabelul 4.

## Complicațiile în sarcina actuală

Criteriu	NN. morți (N=134)		NN.vii (N=208)		Semnificația	
	n1	P±ES(%)	n2	P±ES(%)	t	p
Iminentă de avort	26	19,40±3,42	38	18,27±2,68	0,31	≥0,05
Iminentă de NP	24	17,91±3,31	46	22,12±2,58	0,09	≥0,05
Hemoragie antenatală	22	16,42±3,12	18	8,68±1,95	0,73	≥0,05
HTAIS	12	8,96±2,47	8	3,85±1,33	0,38	≥0,05
Preeclampsie: ușoară	4	2,96±1,43	3	1,44±0,83	0,11	≥0,05
severă	13	9,70±2,56	17	8,17±1,90	0,13	≥0,05
+ proteinurie	13	9,70±2,56	12	5,77±1,62	0,35	≥0,05
HELLP/ Eclampsie	3	2,24±1,28	3	1,44±0,83	0,05	≥0,05
Rh negativ (fără Ac)	20	14,93±3,08	29	13,94±2,40	0,09	≥0,05

Analiza rezultatelor studiului în funcție de realizarea complicațiilor sarcinii actuale a constatat că pacientele din ambele loturi au raportat iminență de avort, pe parcursul sarcinii actuale, nu au fost găsite diferențe statistice semnificative, deci nu putem vorbi că acest fenomen s-a răsfânt asupra rezultatului final al sarcinii. În același timp, hemoragia antenatală a fost

raportată cu 7,74% mai des în lotul de bază (tab.4), acest fenomen a schimbat raportul șanselor OR 2,07 [ 95% CI 1,02- 4,24], în rândul gravidelor care au raportat acest fenomen. Explicația presupusă poate fi excluderea ariei placentare implicate și suferința produsului de concepție chiar din I trimestru de sarcină (fig.1).

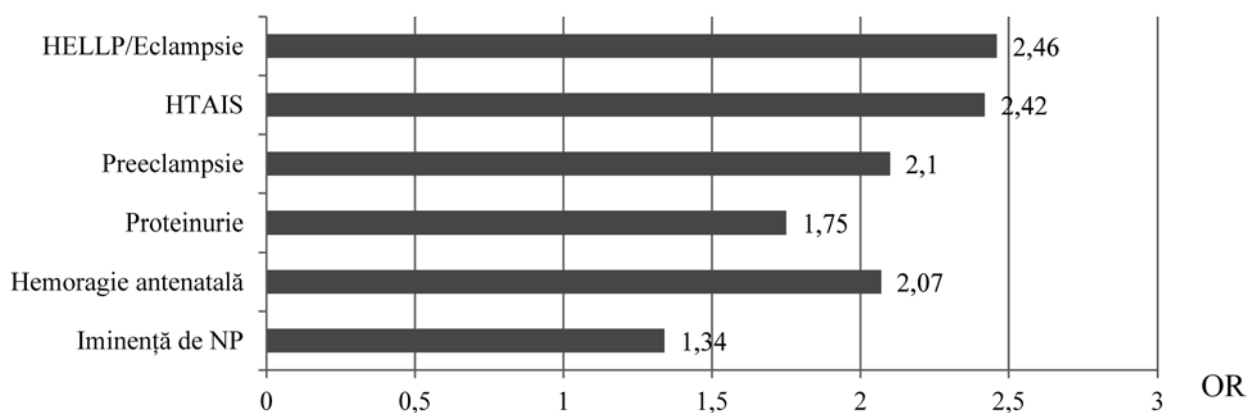


Figura 1 Raportul șanselor în cazul complicațiilor în sarcina actuală

Hipertensiunea indusă de sarcină a fost constată cu o diferență nesemnificativă (1.04%) între loturi. Dar s-a stabilit o evoluție defavorizantă a sarcinii pe fundalul hipertensiunii asociate sarcinii, care deviază valoarea conotativă până la OR 2,42 [ 95% CI 0,39 - 12,03], iar în cazul preeclampsiei până la OR 2,10 [ 95% CI 0,39 - 10,87] . Mult reduce raportul șanselor de-a naște un copil viu instalarea sindromului HELLP/eclampsiei OR 2,46 [ 95% CI 1,08 - 6,80] (fig.1).

Cât privește, complicațiile legate de complexul feto-placentar, au fost determinate diferențe dintre loturi la parametrii de volum ai lichidului amniotic depistându-se volum redus în 21,64% cazuri, comparativ cu 4,81% în lotul de control. Semnificativ mai frecvent s-a atestat fenomenul inserției patologice (excentrică, marginală, membranoasă) a cordonului ombilical, practic de 3 ori mai des observat în lotul de

bază. Fenomenul prezenței circulației de cordon a fost diagnosticat odată cu creșterea termenului de sarcină la momentul nașterii, adică după 28 s.a., cu o diferență între loturi din contul circulației multiple cu - 4,75% mai multe cazuri în lotul de bază. În opinia noastră acest fenomen se întâlnește mai des odată cu creșterea termenului de sarcină, atunci când are loc rotația fătului intrauterin datorită „fenomenului de cuboltă”, adică diferenței semnificative de greutate dintre partea cefalică și cea caudală care dictează această rotație – fenomen și consecință interdependente, adică apariția circulației cervicale dublă (5,96%), multiplă (6,72%) sau cordon ombilical scurt (5,22%) drept cauză a persistenței pozițiilor anormale. Poziția patologică a fătului (pelvină sau transversă) s-a constatat cu 12,49% mai frecvent în lotul de bază, comparativ în lotul de control (tab.5).

Tabelul 5

**Particularități legate de complexul feto-placentar**

Criteriu	NN. morți(N=134)		NN.vii(N=208)		t	p
	n1	P±ES(%)	n2	P±ES(%)		
Insuficiență circulatorie	16	11,84±2,8	3	1,44±0,8	2,8	≤0,05
Oligoamnios	29	21,64±3,5	10	4,81±1,48	1,59	≤0,05
Maturizare precoce a placentei	7	5,22±1,9	2	0,96±0,29	0,4	≥0,05
Placenta marginalis	3	2,24±1,28	4	1,44±0,83	0,6	≥0,05
Prolabarea/proicidența CO	2	1,49±1,0	2	0,96±0,3	0,31	≥0,05
Patologia inserției CO	20	14,93±3,6	7	2,40±1,0	1,21	≥0,05
Circulară de CO	31	30,69±4,5	29	20,71±3,4	1,74	≥0,05
1 dată ori	15	13,86±3,4	38	18,27±2,6	0,06	≥0,05
2 (dublă)	8	5,96±1,9	6	4,29±1,7	0,12	≥0,05
multiplă	9	6,72±2,1	4	1,92±0,9	0,4	≥0,05
Cordon scurt	7	5,22±1,92	2	0,96±0,3	0,31	≥0,05
Nod veritabil	3	2,97±1,6	2	0,96±0,3	0,31	≥0,05
Poziție anormală a fătului (pelvină/transversă)	22	21,78±4,1	13	9,29±2,4	1,1	≥0,05

Insuficiența circulatorie, detectată prin investigația USG – Doppler, s-a constatat în 11,84% (16) din cazurile clinice la care sarcina n-a fost rezolvată în regim de urgență, dar volens-nolens finalul a fost nefast (considerându-se inoportună intervenția la termenele de prematuritate extremă), comparativ cu 1,44% (3) din lotul de control când sarcina a fost rezolvată în regim de urgență. Maturizarea precoce a placentei a fost constată în 5,22% cazuri, comparativ cu 0,48% cazuri din lotul de control. Cât privește factorul Rezus nu s-au constatat valori statistice semnificative, cazurile cuprinse în studiu constituind 6,94% în lotul de bază și 7,86% cazuri în lotul de control. Nu s-au depistat cazuri de creștere a titrului de Ac sau cu fetopatie prenatală.

Au fost determinați factori influențabili ai complexului feto-placentar, drept factori sesizabili pe parcursul sarcinii, care pot deveni precipitanți ai mortalității, cu un risc atribuabil de 11,41 [ 95% CI 1,39 - 14,60] în cazul determinării semnelor de maturizare precoce a placentei și de 5,47 [ 95% CI 2,44 - 12,53] în cazul evo-

luției sarcinii cu oligoamnios, insuficiența circulatorie determinată și sarcina nerezolvată între timp impune un risc atribuabil de 9,27 [ 95% CI 2,47- 20,88].

Poziția anormală (pelvină/transversă) începând cu termenele de 27-28 s.a. constituie un risc de 2,95 [ 95% CI 1,36 - 6,47], mai agravant devine riscul în cazul inserției patologice (marginal sau membranos) a cordonului ombilical - 5,04 [ 95% CI 1,94 - 13,57]. Cordonul ombilical scurt cuprinde un risc atribuabil de 5,68 [ 95% CI 1,06 - 14,19], pe când circulara de cordon ombilical multiplă poate diminua șansele acestui făt, riscul atribuabil fiind de 3,67 [ 95% CI 1,01 - 14,49] și în cazul placentei marginale/preavia raportul șanselor constituie 3,59 [ 95% CI 1,57 - 2,67].

Durata gestației a fost pentru 18,66% din cazuri de 28 săptămâni, ea a constituit între 28-36 săptămâni +6 zile pentru 55,97%, între 37-40 săptămâni - 24,63% și de 41-43 săptămâni în 0,75% cazuri.

Născuții morți au avut la naștere o prezență craniană în 83,58% cazuri și în 14,93% pelviană, iar

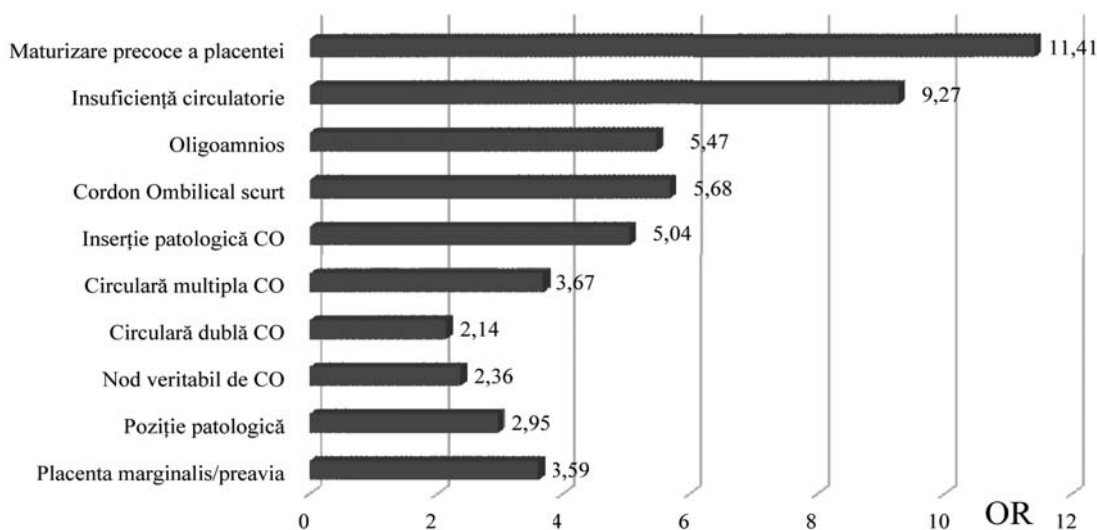


Fig. 2 Factorii de risc interdependenți de complexul fetoplacentar

1,49% (2 cazuri) au avut altă prezentație decât cele menționate. Aceasta demonstrează faptul că cele mai multe decese ante- și intranatale produse au rezultat în urma unei nașteri la care fătul a fost în prezentație craniană (considerată ca fiind normală). Deci nu putem afirma că prezentația la naștere a cauzat sau favorizat esențial decesul fetal în cazurile investigate..

În funcție de greutatea la naștere și durata gestației, este de remarcat că cele mai multe decese perinatale s-au produs la greutatea sub 2500 g și 28-34 de săptămâni de sarcină (43,28%). Observăm că riscul de deces intrauterin rămâne mare și până la vârsta sarcinii de 28 săptămâni, indiferent de greutatea la naștere (19,40%).

Drept cauză clinică a decesului s-a considerat infecția intrauterină în 20,90%, hipoxia intrauterină cronică și acută în 27,61% cazuri, anomaliile de dezvoltare a fătului în 18,66% cazuri, alte cauze - 32,85 % cazuri.

În determinismul mortinatalității intervin numeroși factori de risc care acționează direct sau indirect și de cele mai multe ori simultan, în asocieră. Doar prin cunoașterea și evidențierea acestora este posibilă aprecierea existenței riscului de deces ante- sau intranatal al fătului și aplicarea unei conduite adecvate.

#### Concluzii:

- În sarcina și nașterea repetată se observă o incidență mai redusă a mortinatalității, totodată riscul atribuabil crește în cazul înregistrării mortinatalității în antecedente, riscul atribuabil atingând valoarea de OR=5,58;

- Evoluția sarcinii pe fundal preeclampsic, cum ar fi: hemoragia antenatală (OR=2,07), stările preeclampsice (OR: 1,45 - 2,46), oligoamnios (OR=5,47) – constituie un risc atribuabil relevant al mortinatalității.

- Aprecierea statutului morfofuncțional al complexului fetoplacentar în timpul evoluției sarcinii, rămâne

a fi investigația esențială, ce poate evidenția fenomene predictive de risc atribuabil al mortinatalității, cum sunt: maturizarea precoce a placentei (OR 11,41), inserția patologică a cordonului ombilical (OR 5,04), circulara multiplă de cordon ombilical (OR 3,67), precum și poziția intrauterină anormală (OR 2,95) a fătului - toate aceste patologii diminuează șansele fătului de-a se naște viu.

#### Bibliografie:

1. Kassebaum NJ, Bertozzi-Villa A, Coggeshall MS, et al. Global, regional, and national levels and causes of maternal mortality during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2014; 384: 980–1004.

2. You D, Bastian P, Wu J, Wardlaw T, for the United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. Levels and trends in child mortality: report 2013. New York: UNICEF, 2013.

3. S Cousens, H Blencowe, C Stanton, et al. National, regional, and worldwide estimates of stillbirth rates in 2009 with trends since 1995: a systematic analysis. *Lancet*, 377 (2011), pp. 1319-1330

4. Lawn, JE, Blencowe, H, Pattinson, R..., and the Lancet's Stillbirths Series steering committee. Stillbirths: Where? When? Why? How to make the data count?. *Lancet*. 2011; 377: 1448–1463

5. Indicatori preliminari în format prescurtat privind sănătatea populației și activitatea instituțiilor medicosănătare pe anii 2016- 2017, <http://cnms.md/sites/default/files/Indicatori%20preliminari%20privind%20sanatatea%20populatiei%20si%20rezultatele%20de%20activitate%20ale%20IMS%2C%20anii%202016-2017%20%28format%20prescurtat%29.pdf>. Accesat 13.05.2018.

12. Stratulat P., Curteanu A., Carauș T., Petrov V., Gardosi J. The experience of the implementation of perinatal audit in Moldova. *BJOG* 2014; 121 (Suppl. 4): 167–171.

Irina Cuțitari<sup>1</sup>, Ana Mișina<sup>2</sup>, Natalia Rotaru<sup>1</sup>  
**ABORDAREA RADIOLOGICĂ ÎN DIAGNOSTICUL SEPTULUI VAGINAL TRANSVERSAL COMPLET**

<sup>1</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

<sup>2</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

**SUMMARY**

**RADIOLOGICAL APPROACH IN DIAGNOSIS OF THE COMPLETE TRANSVERSE VAGINAL SEPTUM**

**Key words:** total transverse vaginal septum, primary amenorrhea, hematocolpos, ultrasound, magnetic resonance imaging

**Introduction.** Total transverse vaginal septum (TTVS) is a much rare type of obstructive condition (1/2100-1/72000), which may be located at any level of the vagina. Adolescents with complete transverse vaginal septa generally present with primary amenorrhea and cyclic pelvic pain that increases over time.

**Objective of the study.** The aim of this study was to establish the role of magnetic resonance imaging (MRI) and ultrasound (US) in patients with TTVS and rational evaluation and radiological approach in diagnosis and preoperative evaluation of the complete transverse vaginal septum.

**Material and methods.** The retrospective and prospective study included 9 patients with TTVS operated in the department of surgical gynecology in the Institute of Mother and Child. The diagnosis was confirmed by the US and MRI examinations. The mean age - 16.8±0.7 years old (95% CI:15.25-18.30). Each malformation of the vagina was classified in accordance with The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) - ESHRE/ESGE (2013). For characterization of TTVS, the Williams CE. et al. (2014) classification was used, which provides three anatomical features: (1) location (distance from vaginal entry to distal septum <3 cm (low), 3-6 cm (middle), and >6 cm (high)); (2) septum thickness <1 cm (thin) and >1 cm (thick), (3) perforated and imperforated.

**Results.** After distribution, the isolated haematocolpos was diagnosed at 2/9 (22.2%), and haematocolpos associated with haematometra was detected at 7/9 (77.8%), the difference is statistically significant ( $p > 0.05$ ). The max. hematocolpos - 128.7±10.7 mm (95% CI:104.1-153.3), the min. - 81.1±4.8 mm (95% CI:69.93-92.07). Volume - 636.4±141.1 cm<sup>3</sup> (95% CI:311.2-961.6). The low vaginal septum is more common ( $p = 0.0034$ ) than the middle septum and constituted 8/9 (88.9%) vs. 1/9 (11.1%). The mean distance from vagina to full transverse septum was 21.6 ± 3.9 mm (95% CI: 12.58-30.53), including for low vaginal septum- 18.4 ± 2.5 mm (95% CI: 12.36 -24.38). Thin transverse vaginal septum met statistical truth more often than thick ones, < 1cm - 7(77.8%) vs > 1cm - 2(22.2%), the differences in the reliability of the limit = 0.0567). In most cases the complete transverse vaginal septum was an isolated Müllerian abnormality (after the ESHRE/ESGE -U0C0V3) and only in one case associated with the didelphic uterus (U3bC2V3). One patient presents ectopic pelvic right kidney.

**Conclusions.** Pelvic and/or transperineal ultrasound (US) is the initial exam of choice to assess the uterus, cervix and adnexa. Pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is the current gold standart imaging modality. MRI is used to confirm the presence of a transverse vaginal septum, evaluate its thickness, and determine its location, allows detailed depiction of all components of the anatomical abnormality, allowing for proper management and surgical planning.

**РЕЗЮМЕ**

**РАДИОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ ПОЛНОЙ ПОПЕРЕЧНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ ВЛАГАЛИЩА**

**Ключевые слова:** полная поперечная перегородка влагалища, первичная аменорея, гематокольпос, ультразвуковая, магнитно-резонансная томография

**Введение.** Полная поперечная перегородка влагалища (ПППВ) является наиболее редким типом obstructивных аномалий (1/2100-1/72000), которая может быть расположена на различных уровнях влагалища. У подростков с наличием полной поперечной перегородки влагалища присутствуют первичная аменорея и жалобы на циклические боли в малом тазу, которые увеличиваются со временем.

**Цель исследования.** Целью этого исследования было установить роль магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования (УЗИ) у пациентов с ПППВ и оценить использование радиологических методов исследования в диагностике и предоперационном анализе полной поперечной вагинальной перегородки.

**Материал и методы.** Ретроспективное и проспективное исследование включало 9 пациентов с ПППВ, которые были прооперированы в отделении хирургической гинекологии Института матери и ребенка. Диагноз был подтвержден с помощью УЗИ и МРТ. Средний возраст -  $16,8 \pm 0,7$  лет (95% ДИ: 15,25-18,30). Каждая аномалия влагалища была классифицирована в соответствии с Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) и Европейским обществом гинекологической эндоскопии (ESGE) - ESHRE/ESGE (2013). Для характеристики ПППВ была использована классификация, Williams CE. и др. (2014). Данная классификация характеризует три анатомические особенности: (1) местоположение (расстояние от входа во влагалище до дистальной перегородки  $< 3$  см (низкое), 3-6 см (среднее) и  $> 6$  см (высокое); (2) толщина перегородки  $< 1$  см (тонкая) и  $> 1$  см (толстая), (3) перфорированная и неперфорированная.

**Результаты.** По степени распространенности, изолированный гематокольпос был диагностирован в 2/9 (22,2%) случаях, гематокольпос в сочетании с гематометрой - 7/9 (77,8%), частота статистически недостоверна ( $p > 0,05$ ). Макс. гематокольпос -  $128,7 \pm 10,7$  мм (95% ДИ: 104,1-153,3), мин. -  $81,1 \pm 4,8$  мм (95% ДИ: 69,93-92,07). Объем -  $636,4 \pm 141,1$  см<sup>3</sup> (95% ДИ: 311,2-961,6). Низко расположенная перегородка влагалища встречается чаще ( $p = 0,0034$ ), чем срединная и составляет 8/9 (88,9%) против 1/9 (11,1%). Среднее расстояние от входа во влагалище до полной поперечной перегородки составляет -  $21,6 \pm 3,9$  мм (95% ДИ: 12,58-30,53), в том числе для низко расположенной вагинальной перегородки -  $18,4 \pm 2,5$  мм (95% ДИ: 12,36-24,38). Тонкая поперечная перегородка влагалища встречалась чаще, чем толстая,  $< 1$  см - 7 (77,8%) vs  $> 1$  см - 2 (22,2%), различия на границе достоверности,  $p = 0,0567$ . В большинстве случаев полная поперечная вагинальная перегородка была изолированной аномалией протока Müllerian (ESHRE/ESGE - U0C0V3) и только в одном случае было диагностировано удвоение матки и влагалища (uterus didelphys - U3bC2V3). У одной пациентки установлена тазовая эктопия правой почки.

**Выводы.** УЗИ органов малого таза и/или трансперинеальное УЗИ является иницирующим методом исследования по оценке матки, шейки и яичников. МРТ органов малого таза представляет собой «золотой» стандарт обследования. МРТ используется для подтверждения наличия поперечной вагинальной перегородки, оценки ее толщины и определения ее местоположения, позволяет детально описать все компоненты анатомии данной аномалии, предоставляя возможность для дальнейшего планирования хирургического вмешательства.

**Introducere.** Septul vaginal transversal complet (SVTC) se consideră o anomalie obstructivă foarte rară a ducturilor Mülleriene. Această anomalie se dezvoltă în timpul embriogenezei și este cauzată de un defect de fuziune verticală incompletă a tubercului Müllerian și a bulbului sinovaginal [1]. Studii recente au demonstrat că frecvența precisă a acestei anomalii nu este clară și are un diapazon foarte larg care variază de la 1/2100 până la 1/72000 [2-4]. În literatura de specialitate din străinătate sunt descrise cazuri unice sau serii mici ale SVTC. Această anomalie se manifestă prin amenoree primară, dureri ciclice în regiunea inferioară a abdomenului și perineului și determinarea formațiunii palpabile în bazinul mic (hematocolpos). În unele cazuri, în dependență de volumul hematocolposului, se dezvoltă retenția acută de urină și/sau constipații [4].

SVTC pot fi localizate la orice nivel al vaginului, Rock și colab. au notat că în 40% cazuri septul vaginal este situat în 1/3 proximală a vaginului [3]. Conform datelor El-Agwany, aceste septuri în aproximativ 46% de cazuri se regăsesc în vaginul superior, în 35-40% - în porțiunea mediană a vaginului și în 15-20% - la nivelul vaginului inferior [5]. Grosimea septului variază de la 2-3 mm până la 3 cm după datele savantului indian Sardesay [6].

Abordarea radiologică este foarte importantă pentru diagnosticarea precoce a SVTC. În literatura de specialitate pentru diagnosticul SVTC și aspectelor lui

anatomice un rol special este acordat diagnosticului ultrasonografic (USG) și imagisticii prin rezonanța magnetică (IRM) [2, 3]. Folosirea metodelor radiologice performante este necesară și pentru depistarea anomaliilor concomitente ale organelor (anomaliile sistemului urinar, cardiovascular, coloanei vertebrale) [2-4]. În dependență de grosimea și localizarea septului vaginal pot fi folosite diferite metode de tratament chirurgical (abordul vaginal, abdomino-perineal sau laparoscopic).

*Scopul acestei lucrări* este de a studia particularitățile anatomice ale SVTC cu folosirea metodelor imagistice contemporane, de a elabora criteriile diagnostice ale septului vaginal conform datelor USG și IRM.

**Материал и методы.** A fost realizat un studiu retro- și prospectiv a datelor de bază a 53 paciente cu hematocolpos operate în secția ginecologie chirurgicale a Institutului Mamei și Copilului din 1990 până în 2017. Criteriile de selectare a pacientelor au fost: (1) prezența septului vaginal transversal obstructiv (complet), (2) efectuarea investigațiilor imagistice (USG și/sau IRM) cu aprecierea caracteristicilor anatomice ale acestei anomalii (cu detalizarea grosimei și localizării septului vaginal).

Pentru sistematizarea informației, s-a utilizat baza de date PubMed și Springer Link, au fost selectate articolele după cuvintele - cheie „obstructive reproductive tract anomalies”, „transverse vaginal septum”, „vaginal obstruction”, „haematocolpos”.

Pentru caracterizarea septurilor vaginale transversale a fost utilizată clasificarea Williams CE. et al. (2014), care prevede trei caracteristici anatomice: (1) localizarea (distanța de la intrarea în vagin până la nivelul distal al septului <3 cm (joase), 3-6 cm (medii), și >6 cm (înalte); (2) grosimea septului <1 cm (subțiri) și >1 cm (groase); (3) perforate și imperforate [7].

Pentru clasificarea acestei patologii malformative vaginale au fost utilizate clasificările The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) și The European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE) - ESHRE/ESGE (2013) [8, 9].

Examenul ultrasonografic transabdominal al cavității abdominale (pelvine) și (sau) transrectal și ecografia 2D a organelor bazinului mic a fost realizat cu ajutorul aparatului Toshiba Aplio 300 (cu folosirea transductorilor pentru examenul transabdominal de 3-5MHz, transrectal 5-7,5MHz), au fost utilizate protocoalele elaborate pentru examenul ultrasonor.

Aspectele anatomice uterine și vaginale au fost analizate cu Imagistica prin Rezonanța magnetică (IRM) (cu aparatele Siemens MAGNETOM<sup>o</sup> Avanto 1.5T și Siemens MAGNETOM<sup>o</sup> Skyra 3T (Germany).

Aprecierea grosimii septului vaginal s-a efectuat cu ajutorul IRM și intraoperator. Marginea superioară a septului vaginal corespunde capătului distal al vaginului obstructiv proximal. Marginea proximală a vaginului distal este identificată ca marginea proximală a mucoasei vaginale normale. Aceste particularități imagistice sunt clar vizualizate la imagini IRM în plan transversal și sagital în ponderație T2. Grosimea septului vaginal este măsurată ca distanța dintre cele două markere observate. Secvențele ponderate în T2 sunt cele mai mult utile în evaluarea structurilor genitale

interne. Anatomia zonală a uterului, colului uterin, cervixului și vaginului sunt delimitate cu diferite intensități ale semnalului; vaginul reprezintă un semnal hiperdens la nivelul mucoasei și hipointens la nivelul submucoasei. Secvențele ponderate în T1 nu prezintă clar anatomia zonală, sunt necesare doar pentru delimitarea hematocolposului obstructiv și reprezintă semnalul hiperintens. Aspectul de semnal variabil este dependent încă și de faza ciclului menstrual. Introducerea intravenoasă a substanței de contrast nu a fost necesară.

Prelucrarea statistică a valorilor cantitative s-a efectuat prin metoda analizei variaționale. S-au calculat valoarea mediei aritmetice (M), eroarea mediei aritmetice (m) și intervalul de încredere (95% CI). Pentru compararea mărimilor valorilor relative s-a utilizat Fisher's exact test. Rezultatele s-au considerat veritabile în cazul când  $p < 0.05$ .

**Rezultate.** Studiul a cuprins 9 paciente cu sept vaginal transversal complet, frecvența acestei anomalii în structura cauzelor hematocolposului constituie 16.9% (9/53). Vârsta lor a fost cuprinsă între 14 și 21 de ani, cea medie fiind de  $16.8 \pm 0.7$  ani (95% CI: 15.25-18.30). Manifestările clinice ale hematocolposului au fost repartizate în modul următor: amenoree primară – 9/9 (100%), dureri ciclice de intensitate diferită în regiunea inferioară a abdomenului și a perineului - 9/9 (100%), formațiune palpabilă în regiunea inferioară a abdomenului – 3/9 (33.3%), retenție acută de urină – 2/9 (22.2%), constipații – 2/9 (22.2%). Durata medie a manifestărilor clinice a fost de  $19.7 \pm 5.2$  luni (95% CI: 7.72–31.61). Datele clinice și paraclinice ale pacientelor cu sept vaginal transversal complet sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1.

**Datele clinice și paraclinice ale pacientelor cu sept vaginal transversal complet**

n	Vârsta (ani)	Manifestările clinice	Localizarea și grosimea septului transversal (mm/mm)	USG, dimensiuni (mm)	ESHRE/ESGE (2013)
1	18	AP+DP+C	joasă, 17/5	HC+HM, 145x85	U0C0V3
2	21	AP+DP+RAU	medie, 47/15	HC+HM, 115x82	U3bC2V3
3	15	AP+DP	joasă, 25/7	HC+HM, 96x87	U0C0V3
4	17	AP+DP	joasă, 15/6	HC+HM, 112x82	U0C0V3
5	17	AP+DP+C	joasă, 19/5	HC+HM, 145x71	U0C0V3
6	17	AP+DP	joasă, 28/8	HC+HM, 197x105	U0C0V3
7	16	AP+DP	joasă, 23/4	HC, 137x90	U0C0V3
8	14	AP+DP+RAU	joasă 15/5	HC+HM, 118x62	U0C0V3
9	16	AP+DP	joasă, 5/10	HC, 93x61	U0C0V3+AA

AP - amenoree primară, DP – dureri pelviene, C – constipații, RAU – retenție acută de urină, HC – hematocolpos, HM – hematometra, AA – anomalii asociate.



Valoarea medie a indicelui masei corporale (BMI) a prezentat  $22.4 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$  (95% CI: 18.82-25.91). Pubertatea după scara Tanner JM corespunde stadiului IV – 1 (11.1%) pacientă și stadiului V la 8 (88.9%) paciente, diferența este statistic veridică ( $p=0.003$ ). La examenul clinic organele genitale externe - normal dezvoltate. Examenul per rectum a stabilit prezența unei formațiuni chistice dureroase la palpare în toate cazurile, iar în 3/9 (33.3%) – formațiunea se palpa în cavitatea abdominală.

Pentru diagnosticul radiologic inițial a fost efectuat examenul ultrasonografic al cavității abdominale (tractului urinar) și organelor bazinului mic (ecografia transabdominală și (sau) transrectală),  $n=9/9$  (100%). USG cavității abdominale a constatat prezența hematocolposului (dilatarea vaginului cu conținutul fluid ecogen sau heterogen). După răspândire, hematocolposul izolat a fost diagnosticat la 2/9 (22.2%), iar hematocolposul asociat cu hematometră - la 7/9 (77.8%), diferența este statistic neveridică ( $p>0.05$ ) (Fig.1, 2).

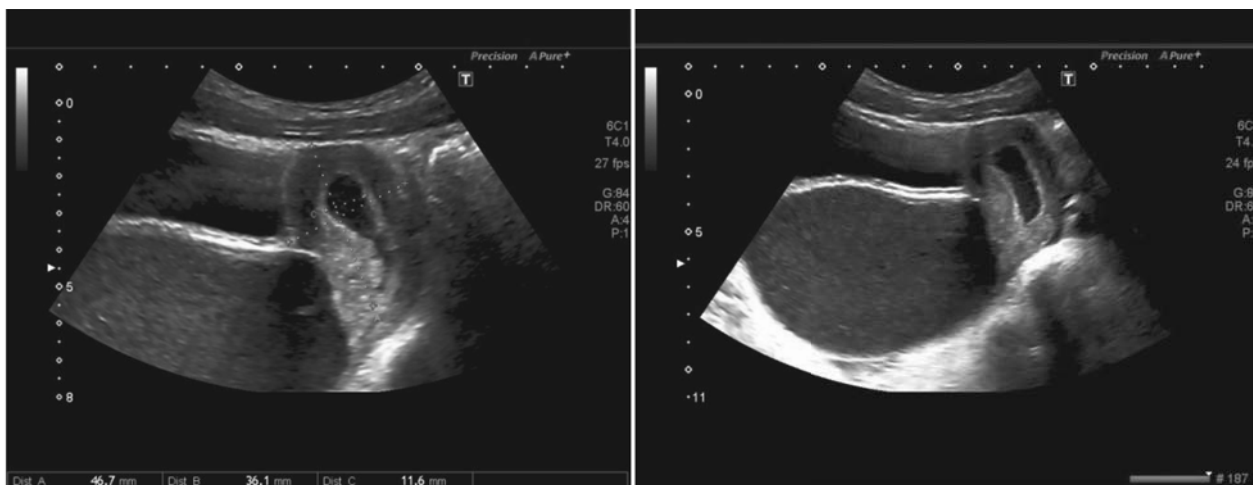


Fig. 1. USG transabdominală 2D a pacientei R., 14 ani, arată hematometră cu dimensiunile 47,7x36,1x11,6 mm cu dilatarea avansată a vaginului (hematocolpos, 118x62 mm) ca rezultat al septului vaginal transversal complet jos.

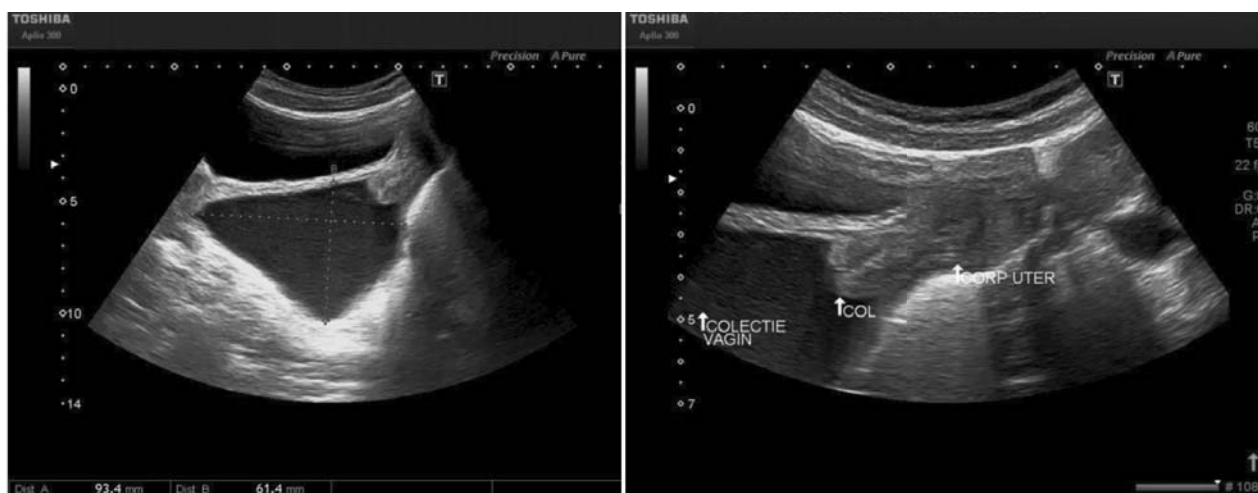


Fig. 2. USG transabdominală 2D a pacientei C., 16 ani. Se evidențiază hematocolpos obstructiv cu dimensiunile 93,4x61,4 mm, poziționat între vezica urinară și rect. Uterul nemodificat, dimensiunile – 34x28,9 mm.

Imaginile IRM obținute au fost efectuate în plan transversal, sagital și coronal în ponderație T2 și în plan transversal și sagital în ponderație T1. Cu ajutorul IRM s-a constatat ectopie pelviană renală unilaterală dreaptă. La investigația imagistică s-a folosit metoda cu contrast pentru evaluarea funcției secretorii și excretorii ale rinichiului ectopic (Fig.3, 4).

Dimensiunile maxime ale hematocolposului au

fost  $128.7 \pm 10.7 \text{ mm}$  (95% CI: 104.1–153.3), cele minime -  $81.1 \pm 4.8 \text{ mm}$  (95% CI: 69.93–92.07). Volumul mediu al conținutului vaginului obstructiv a constituit  $636.4 \pm 141.1 \text{ cm}^3$  (95% CI: 311.2–961.6). Dimensiunile și structura ovariană bilaterală nu prezentau modificări.

A fost stabilit faptul că septurile vaginale transversale joase se întâlnesc mai frecvent ( $p=0.0034$ ), decât

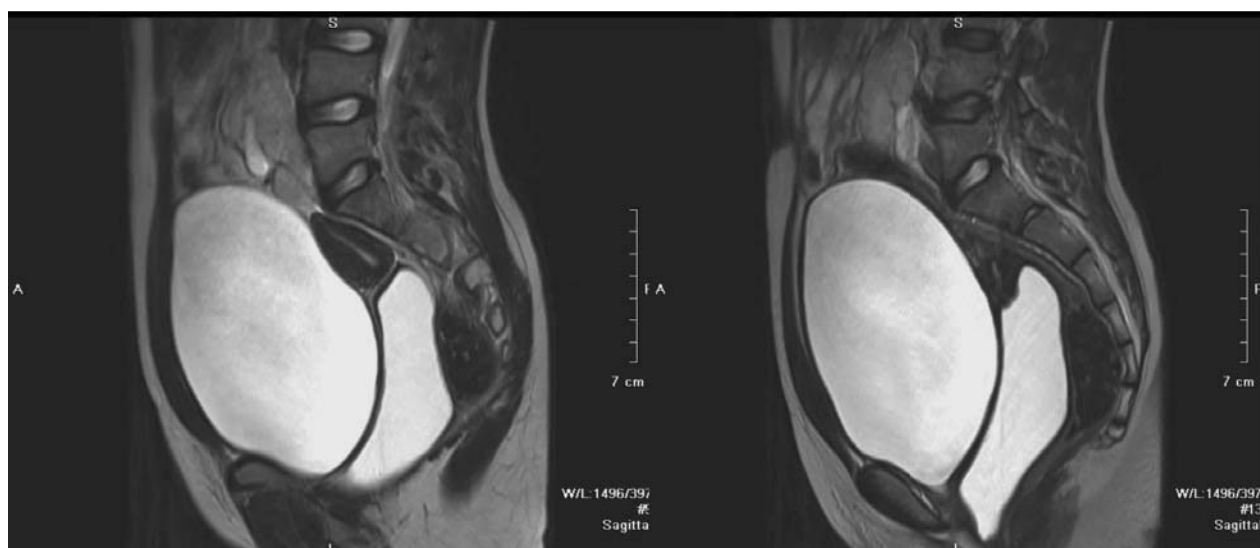


Fig. 3. IRM efectuată în plan sagital în ponderație T2 a pacientei C., 16 ani. Se constată ectopia pelviană renală dreaptă și hematocolpos cauzat de septul vaginal transversal complet jos.



Fig. 4. IRM, plan coronal în ponderație T2 a pacientei C., 16 ani. Se constată ectopie renală pelviană pe dreapta. Hilul renal poziționat la nivelul vertebrei L5. Sistemul pielocaliceal fără semne de hidronefroză. Poziția, forma și dimensiunile rinichiului stâng – fără modificări.

cele medii - 8/9 (88.9%) vs. 1/9 (11.1%). Distanța medie de la intrarea în vagin până la septul transversal complet în lotul total al pacientelor a constituit  $21.6 \pm 3.9$  mm (95% CI: 12.58–30.53), inclusiv pentru septurile vaginale transversale joase –  $18.4 \pm 2.5$  mm (95% CI: 12.36–24.38). Conform datelor imagistice obținute și postoperator, septurile vaginale transversale subțiri se întâlnesc statistic veridic mai des, decât cele groase,  $< 1$  cm – 7 (77.8%) vs  $> 1$  cm – 2 (22.2%), diferențele în fiabilitatea limitei ( $p=0.0567$ ). Din tabelul prezentat mai sus observăm că în majoritatea cazurilor septul vaginal transversal complet a fost o anomalie Mülleriană izolată (după clasificarea ESHRE/ESGE - U0C0V3) și numai într-un caz ea se asocia cu uterul didelfic (U3bC2V3). Combinații ale septului

vaginal transversal complet cu anomaliile uterine au fost descrise în literatura din străinătate [10-12].

La toate pacientele s-a efectuat excizia subtotală a septului vaginal complet cu drenarea hematocolposului [4]. Abordul chirurgical depinde de poziția septului în vagin. În cazul septului poziționat distal se recomandă de efectuat abordul vaginal. Dacă septul este situat proximal sau în regiunea medie a vaginului, este necesar abordul laparoscopic sau abdomenoperitoneal (în cazul complicațiilor sau anomaliilor coexistente (endometrioză, fistula vezicovaginală, rectovaginală) [7]. Evoluția postoperatorie imediată și la distanță a fost favorabilă în toate cazurile.

**Discuții.** Septul vaginal transversal complet a fost pentru prima dată descris de savantul francez Delau-

ay în 1877 ca anomalie Mülleriană foarte rară, incidența raportată a fost variată de la 1/30000 până la 1/84000 [13]. SVTC reprezintă un defect al embriogenezei la săptămâna 24 de graviditate, este rezultatul defectului de fuziune verticală incompletă a tubercului Müllerian și bulbului sinovaginal [1, 4, 14, 15]. În mod tradițional, în funcție de poziție în vagin, septurile vaginale au fost clasificate ca joase, medii și înalte (Fig. 5).

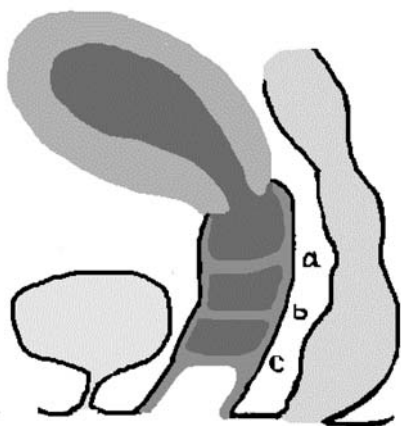


Fig. 5. Poziția septului vaginal transversal:  
*a* – sept vaginal înalt  
*b* – sept vaginal mediu  
*c* – sept vaginal jos

Această clasificare nu a fost niciodată sistematizată și au fost utilizate multiple variante de măsurare a poziției septului vaginal. Societatea Europeană de Reproducere Umană și Embriologie (ESHRE) și Societatea Europeană de Ginecologie Endoscopică (ESGE) a elaborat un nou sistem de clasificare pentru anomaliile Mülleriene, în care septul transversal vaginal este atribuit subclasei V3, totuși, septul vaginal transversal se referă la anomaliile nespecificate în acest nou sistem de clasificare [8]. În punct de vedere anatomic septurile transversale vaginale se împart după grosimea și integritatea structurală. În cazul septului vaginal complet, manifestările clinice se dezvoltă după apariția menarhei. Pacientele prezintă amenoree primară, dureri ciclice pelviene, la palparea bimanuală se apreciază formațiune pelviană sau în regiunea inferioară a abdomenului (hematocolpos) [16, 17]. În cazul septului vaginal transversal perforat, simptomele clinice apar mai târziu, sângele menstrual se acumulează un timp mai îndelungat. Manifestările clinice se atestă în cazul actului sexual împiedicat sau la aplicarea tamponelor igienice în timpul menstruației [7].

În studiul nostru a fost constatată prevalența septurilor vaginale joase (88,9%). După datele Williams C.E și colab. (2014), raportul septurilor vaginale transverse complete joase au constituit 72%, cele medii – 22%, iar cele înalte – 6% [7]. O tendință absolut opozițională în poziționarea septurilor vaginale trans-

verse a fost constatată de cercetătorul Lodi A. (1951), care a demonstrat prevalența septurilor vaginale înalte – 46% [4].

Cercetările recente arată că SVTC reprezintă o malformație congenitală izolată [7, 17]. În unele cazuri SVTC pot fi asociate cu alte malformații congenitale rare, cum ar fi anomaliile uterine (uter septat, uter unicorn, uter didelfic) și anomaliile extragenitale (coarctare de aortă, defect septal atrial, unele anomaliile ale tractului urinar și malformații ale coloanei vertebrale) [4, 13, 17, 18]. În studiul prezent la o pacientă STVC era combinat cu uterul didelfic. În alt caz s-a stabilit prezența ectopiei renale pelviene unilateral pe dreapta.

Diagnosticul radiologic tardiv poate fi cauza nu numai a complicațiilor potențiale acute, cum ar fi piohematocolposul, piosalpinxul și pelvioperitonita, dar și a unor complicații tardive (endometrioza, proces aderențial în bazinul mic și infertilitate). După datele lui Williams (2014), frecvența dezvoltării endometriozei depinde de poziția septului vaginal transvers și constituie pentru septurile joase 41%, pentru septurile medii – 50% și pentru cele înalte – 100% [7].

Adiacent de manifestările clinice și examinarea clinică, imagistica SVTC este o parte importantă a procesului de diagnosticare, deoarece anatomia precisă a obstrucției vaginului și lipsa menarhei dictează strategia de management preoperator [7, 15, 17-19]. De obicei, ultrasonografia pelvină este o metodă inițială și prima modalitate în diagnosticul SVTC. Pentru că abordarea transvaginală nu este adesea tolerată sau posibilă în populația adolescentă, ultrasonografia transabdominală este metoda imagistică cea mai adecvată. Cu ajutorul USG se evidențiază clar hematometocolposul și septul vaginal transvers. USG este utilă pentru evidențierea eventualelor anomalii renale asociate [19]. De obicei, examenul ecografic identifică dilatarea vaginului proximal de septul vaginal transversal. Conținutul vaginului dilatat în mai multe cazuri este hemoragic, variind de la lichid anecogen la colecție heterogenă cu ecogenitate mixtă. Imagistica prin rezonanță magnetică este o metodă mai sensibilă în aprecierea detaliată a poziției și grosimii septului vaginal, vaginului obstructiv și volumului hematocolposului [2]. Abordul chirurgical necesar este dependent de situația septului vaginal transvers. Această metodă ajută și în diagnosticul complicațiilor tardive (proceselor inflamatorii pelvine, endometriozei și aderențelor în bazinul mic). Pentru diagnosticarea IRM a hematocolposului și măsurarea septului vaginal transversal sunt necesare imagini în ponderație T2 și T1 efectuate în plan sagital și transversal.

**Concluzii.** Examinarea clinică, USG și IRM în diagnosticul precoce al SVTC sunt necesare pentru planificarea preoperatorie a pacientelor, abordul chirurgical rațional depinde de poziția septului vaginal transversal complet. Imagistica prin rezonanță mag-

netică este metoda cea mai detaliată în diferențierea anomaliilor vaginale obstructive și oferă posibilitatea unui diagnostic mult mai clar al SVTC. Rezeecția subtotală a septului vaginal este metoda de elecție în tratamentul acestei anomalii. Studiul efectuat de noi arată importanța efectuării metodelor radiologice în diagnosticul timpuriu al SVTC.

#### **Bibliografie.**

1. Rock JA, Zacur HA, Dlugi AM, Jones HW Jr et al. Pregnancy success following surgical correction of imperforate hymen and complete transverse vaginal septum. *Obstet Gynecol* 1982;59:448-51.
2. Breech LL, Laufer MR. Mullerian anomalies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1):47-68.
3. Rock JA: Anomalous development of the vagina. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:13-32.
4. Mișina A. Sept vaginal transvers complet. *Arta Medica* 2015;2(55):39-43.
5. El-Agwany AS. Distal vaginal atresia misdiagnosed as imperforate hymen: A case managed by transperineal vaginal pull through (distal colpoplasty). *Egypt J Rad Nucl Med*, 2015;46(4):1155-8.
6. Sardesai SP, Dabade R, Chitale V. Double Cross Plasty for Management of Transverse Vaginal Septum: A 20-Year Retrospective Review of Our Experience. *J Obstet Gynaecol India*. 2015;65(3):181-5.
7. Williams C.E., Nakhil R.S., Hall-Craggs M.A., Wood D., Cutner A., Pattison S.H., Creighton S.M. Transverse vaginal septae: management and long-term outcomes. *B.J.O.G.*2014;121(13):1653-8.
8. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A., Brucker S., De Angelis C., Gergolet M., Li T.C., Tamos V., Brolmann H., Gianaroli L., Campo R. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg*. 2013;10(3):199-212.
9. Ludwin A., Ludwin I. Comparison of the ESHRE-ESGE and ASRM classifications of Müllerian duct anomalies in everyday practice. *Hum Reprod*. 2015;30(3):569-80.
10. Miller R, Breech L. Surgical correction of vaginal anomalies. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(2):223-36.
11. American Fertility Society. The American Fertility Society classification of Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1989;51(1):199-201.
12. Rackow B, Arici A. Reproductive performance of women with müllerian anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;19(3):229-37.
13. Al-Abdulhadi F, Diejomaoh MF, El Biaa A, et al: Excision of high vaginal septum. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(5):955.
14. MacDougall J, Creighton S. Surgical correction of vaginal and other anomalies. In: BalenAH, CreightonSM, DaviesMC, MacDougallJ, StanhopeR (eds) *Paediatric and Adolescent Gynaecology. A Multidisciplinary Approach*, pp. 120–130. Cambridge University Press, Cambridge, 2004.
15. Edmonds DK, Rose GL. Outflow tract disorders of the female genital tract. *Obstetrician & Gynaecologist* 2013;15(1):11–7.
16. Raoofi Z, Mostaghel N. A Preliminary approach to the traditional method in high transverse vaginal septum. *J Pelv Med & Surg*. 2009;15(4):217-9.
17. Deligeoroglou E, Deliveliotou A, Makrakis E, Creatsas G. Concurrent imperforate hymen, transverse vaginal septum, and unicornuate uterus: a case report. *J Ped Surg*. 2007;42(8):1146-8.
18. Gibson ED: Transverse upper vaginal septum presenting in pregnancy: a case report and review of the literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(5):381-3.
19. Junqueira LP, Allen LM, Spitzer RF, et al: Mullerian duct anomalies and mimics in children and adolescents: correlative intraoperative assessment with clinical imaging. *Radiographics* 2009; 29(4):1085-103.

Iu. Carauș  
**MORTALITATEA PERINATALĂ ÎN OPERAȚIA CEZARIANĂ**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

SUMMARY

PERINATAL MORTALITY IN CESARIAN SECTIONS

*In a study of the literature data on the significant increase of the rate of cesarean sections, mostly in the best interest of the fetus, we presented our own analysis of the dynamics of perinatal mortality cases in abdominal birth resolution. The conclusions show that the increase of the frequency of cesarean sections is not a key solution in lowering the fetal and neonatal births.*

РЕЗЮМЕ

ПЕРИНАТАЛЬНАЯ СМЕРТНОСТЬ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ

*В работе учитывая данные литературы о значительном повышении частоты кесарева сечения преимущественно в интересах плода представлен собственный анализ динамики перинатальной смертности при абдоминальном родоразрешении. Выводы указывают что увеличение частоты кесарево сечения не является ключем снижения потерей плода и новорожденного .*

Actualmente comunitatea mondială se confruntă cu o criză demografică fără precedent marcând o prevalare a mortalității asupra natalității populației. De aceea orice sarcină trebuie să fie concepută, condusă și finalizată în baza principiilor de valoare umană și calitate înaltă a serviciilor medicale prestate. În acest context, prevenirea pierderilor perinatale devine unicul și iremediabilul slogan a oricărui stat de pe glob [1;7]. De altfel, rezultatul perinatal final este considerat un criteriu de bază al calității conduitei unei nașteri. De-a lungul secolelor obstetricienii cizelează postulatele managementului nașterilor fiziologice, dar și a celor patologice. În acest sens e și firesc ca dezvoltarea evolutivă a obstetricii să impună și unele schimbări în atitudinea lucrărilor medicali vizavi de conduita contemporană a nașterii. Cu toate că nașterea unei ființe umane este un act genetic predestinat, se produc schimbări chiar și pe parcursul activității unei generații de medici. Remarcăm în deosebi tendința ce s-a conturat în a doua jumătate a secolului trecut, odată cu apariția unei noi discipline – perinatologia. De atunci are importanță majoră nu numai viața și sănătatea mamei, ci și a fătului. Deja este cunoscută dependența stării fătului și a nou-născutului de evoluția sarcinii și nașterii. Factorii cu potențial de agravare a evoluției sarcinii și nașterii sunt diverși. Printre ei se numără migrarea necontrolată a populației, accesul dificil la serviciile perinatale de calitate (veriga slabă a sistemului perinatal regionalizat); realizarea impunătoare în practică a tehnologiilor reproductive avansate; majorarea vârstei femeilor primipa-

re și a primiparelor minore; frecvența sporită a nașterilor cu făt macrosom și uter cicatriceal; obstetrică “agresivă”; rata avansată a patologiei extragenitale și a viciilor congenitale la copii [2;5;6;9]. Toți acești factori, după datele literaturii, dau prioritate intereselor fătului atunci când vorbim de actul final al unei nașteri. Drept consecință și ca acțiune asupra calității vieții ulterioare anou-născuților suntem martorii globalizării unei creșteri enorme a numărului indicații către operația cezariană [3,4], preponderent în interes fetal. Din acest punct de vedere astăzi ăntîlnim din ce în ce mai mulți apologeți care promovează sporirea anuală a ratei operațiilor cezariene, considerând obstetrica perinatală mai presus decât obstetrica clasică. În baza modernizării tehnicii chirurgicale și asigurării farmacologice moderne, ei consideră că operația cezariană este “inofensivă” și sigură. Realitatea ne demonstrează însă că acest fapt este un mit sau o idee falsă ce marchează fenomenul de comercializare a medicinei. Astfel, majorarea exagerată a cezarienelor are loc nu în interesul matero-fatal ci în interesul medicului obstetrician, iar depășirea barierei peste 50 % a ratei operațiilor cezariene va consemna modalitatea apariției la lumină a omului de la nașterea firească la extragerea artificială a acestuia. Analiza științifico-practică a rezultatelor declanșării nașterilor pe cale chirurgicală ne demonstrează că sporirea numărului de operații cezariene nu numai că nu rezolvă toată gama de probleme în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului ci și duce la diminuarea drastică a profesionalismului obstetrical.

În același context, experiența acumulată ne dovedește incontestabil despre existența unui prag-limită a ratei cezarienelor după care rezultatul nu mai corespunde așteptărilor, în special celor ce țin de micșorarea morbidității și mortalității perinatale. Trebuie să conștientizăm faptul că, operația cezariană este o măsură extremă ce prezintă un pericol iatrogen pentru sănătatea, viața și viitorul mamei și a copilului. Această intervenție obligatoriu trebuie să fie precedată de indicații stricte, bine gândite, reglementate exact ca și cele absolute și să nu prezinte un amalgam de circumstanțe, inclusiv emoțiile medicului sau parturientei, ce ar agrava procesul nașterii [4;8].

**Scopul lucrării:** este de a aprecia dinamica ratei mortalității perinatale în coraport cu frecvența operației cezariene ca mod de terminare a nașterii.

**Materiale și metode:** s-a efectuat o analiză retrospectivă a cauzelor deceselor perinatale în urma operației cezariene având ca bază informațională rapoartele anuale de activitate a Centrului de Perinatologie IM și C pe perioada anilor 2014-2016.

### Rezultate

În această perioadă, colectivul maternității CP IM și C a asistat 19081 nașteri, 6130 (32%) din care s-au finalizat prin operația cezariană. Ca rezultat al nașterilor pe cale abdominală au fost extrași 6474 copii cu constatarea a 82 cazuri de deces perinatale (1,3%).

Așa cum la nivel mondial a crescut rata declanșării nașterii pe cale abdominală, la fel și la noi, în CP IM și C pe perioada anilor 2002-2016 atestăm sporirea numărului operațiilor cezariene, de la 8% la 32%. O astfel de rată a intervențiilor chirurgicale, practic dublă celei la nivel național, se datorează numărului sporit al pacientelor cu indicații pentru un CP de nivel III în creștere în toți acești ani - de la 9,6% la 16,3% (tab.1)

Tabelul 1

#### Rata deceselor perinatale în operația cezariană

Rata O/c și MP		
Anii	O/c	MP
Rata	%	%
2002	8	64
2008	21	25
2013	32	0,8
2014	33,6	1,5
2015	32,2	0,9
2016	30,5	1,5

În același timp, ținem să menționăm diminuarea esențială a cazurilor de deces perinatal de la 25% la 10%, atunci când vorbim de indicele mortalității perinatale în ansamblu și de la 64% la 15% în cazul copiilor decedați ante-, intra- sau postcezarian. După cum observăm, o rată net inferioară a mortalității perinatale la cezariene am reușit să o obținem la frecvența lor în jurul a 32%, frecvență ce corespunde cu datele literaturii de specialitate [6], unde se menționează că în centrele perinatologice mari la momentul ratei cezarienelor este de 30-40%, iar în centrele înalt specializate de 40-50%.

Să urmărim care sunt indicațiile pentru materiale pe cale abdominală soldate cu pierderile perinatale. Din 49 copii decedați în 2015-2016, 15 copii au murit antenatal, 1 – intranatal și 33 neonatal precoce. În cazul copiilor morți antepartum operația cezariană a fost efectuată din motivul unei urgențe majore pentru a salva viața pacientei. Se au în vedere astfel de complicații obstetricale: DPPNI, Placenta praevia cu hemoragie, Preeclampsie severă și Suferință gravă i/u a unui făt din gemeni. Decesul intranatal al fătului s-a produs într-un singur caz clinic, când o pacientă cu sarcină la termen a făcut un HELLP-sindrom desfășurat ce a condiționat o intervenție chirurgicală imediată la indicații vitale pentru mamă.

Ceilați nou-născuți au decedat în perioada neonatală precoce în urma cezarienelor efectuate pentru DPPNI; indicații ce se refereau la al doilea făt din gemeni, Preeclampsie severă, RDIU a fătului (formă gravă); Hipoxie severă i/u a fătului; Insuficiența cicatricei pe uter; eșec de declanșare a nașterii; Hidrocefalie marcantă și Limfangiom cervical gigantic.

În urma analizei cauzale a mortalității perinatale (tab. 2) s-a constatat: decesele copiilor prematuri cu m <1000 gr. au fost provocate de următoarele patologii: Infecția intrauterină generalizată; Suferința respiratorie și Fetopatia diabetică; a prematurilor cu m >1000gr – Suferința respiratorie; Infecția i/u generalizată și malformații congenitale; iar copiii la termen au decedat din cauza Sepsisului neonatal și a anomaliilor de dezvoltare incurabile. În dependență de perioada decesului, mortalitatea antenatală a survenit la copiii cu Suferință respiratorie, Vicii congenitale, Infecție i/u, pe când mortalitatea neonatală precoce a fost provocată de Sepsisul neonatal, Suferință respiratorie și Malformații congenitale.

Tabelul 2

#### Cauza deceselor perinatale în operația cezariană

Cauza decesului	Categoria			Perioada decesului			
	<1000gr	Prematur >1000gr	La termen	Ante	Intra	MNP	Total
Suferința respiratorie	8	11	7	8		10	2
Sepsis neonatal +Inf. generală	9	5	4	2	1	19	1
Malformații congenitale		3		3		4	3

Prin urmare, structura cauzelor mortalității perinatale este următoarea:

1. Infecția i/u generalizată;
2. Suferința respiratorie;
3. Viciile congenitale.

În concluzie, vom constata următoarele:

- Ultimele decenii, activitatea în CP IM și C la fel ca și la nivel mondial, se caracterizează prin extinderea considerabilă a indicațiilor pentru operațiile cezariene în interes materno-fetal și respectiv prin sporirea ratei acestora.

- Scăderea concomitentă a ratei mortalității perinatale este vădită, dar, după părerea noastră, ea nu se datorează exclusiv sporirii frecvenței operațiilor cezariene. Rata cezarienelor sa majorat mai mult datorită eficientizării trierii pacientelor în cadrul serviciului perinatalogic regionalizat și concentrării lor în unica instituție perinatalologică de nivel terțiar din republică- care este CP IM și C.

- Diminuarea cazurilor de decese perinatale ar putea fi și mai impresionată dacă la nivelul primar de îngrijiri ar fi fost depistate și contracarate la timp: infecția i/u, suferința respiratorie, malformațiile congenitale la făt și iminența nașterii premature!

- Evident că măsurile enumerate mai sus, fiind completate cu profilaxia eficientă a complicațiilor obstetricale și extragenitale pe parcursul gravidității ar ameliora considerabil asistența obstetrical-neonatală, acordată în republică.

- Ca rezervă pentru diminuarea ratei operațiilor cezariene, pe lângă cele bine cunoscute astăzi, vrem să reamintim un postulat foarte important - aprecierea viabilității fătului și nou-născutului atunci când ne ducem la operație (cu gândul credem deja "disperat") pentru a extrage cu "orice preț" un copil viu.

#### **Bibliografie:**

1. Denктаş S., Bonsel G.J., Van der Weg E. J. et al. An Urban Perinatal Health Programme of Strategies to Improve Perinatal Health // *Matern Child Health J.* – 2011. – Aug 26.

2. Акушерство: Национальное рук-во / Под. ред. Э.И. Айламазена и др. – М.: ГЭОТАР – Media, 2007.

3. Аиламазян Э. К. Кесарево сечение: общие проблемы и региональные особенности. Журнал акушерства и женских болезней. 2005 N4. 3-10.

4. Аиламазян Э.К., Кузьминых Т.У., Андреева В. Ю., Сельков С.А., Траль Т.Г., Толибова Г.Х.. Современная стратегия абдоминального родоразрешения. Журнал акушерства и женских болезней. Том LXIII. Выпуск 5/2014.

5. Кулаков В.И., Исаков Ю.Ф., Кучеров Ю.И., Полунина Н.В., Хаматханова Е.М., Жиркова Ю.В.. Экстренная хирургическая коррекция врожденных пороков развития у новорожденных детей. Акушерство и гинекология. №3. 2007.

6. Кулаков В.И., Ушакова И.А., Мурашко Л.Е., Клименченко Н.И., Кучеров Ю.И.. Беременность и роды при пороках развития плода. Акушерство и гинекология. №6. 2007.

7. Мурашко М.А. Организация региональной неонатальной помощи// Современные сапекты организации неонатальной помощи. Санкт-Петербург, 2011. – Ч.219-229.

8. Оден М. Кесарево сечение: безопасный выход или угроза будущему? Перев. с англ. Изд-е. 2-ое. М.2009.

9. Савельева Г.М., Курцер М.А., Караганова Е.Я., Бреусенка Л.Е., Третьякова М.В.. Ведение физиологических и осложненных родов. Акушерство и гинекология. №3, 2011.

Marcela Șoitu, Ana Panfil  
**COARCTAȚIA DE AORTĂ LA NOU-NĂSCUT – PREZENTARE DE CAZ**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului*  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

**SUMMARY**

**AORTIC COARCTATION IN A NEW BORN - CLINICAL CASE PRESENTATION.**

**Keywords: newborn, aortic coarctation, permeable arterial duct, prostaglandine, surgical treatment**

*Aortic coarctation in the baby accounts for approximately 6-8% of all congenital heart malformations, being the fourth most common lesion requiring surgery or catheterization during childhood.*

*It is estimated that 60-80% of isolated newborns with CoAo exit the hospital as healthy babies, then develop hemodynamic complications that are abruptly or gradually installed with arterial canal closure (AC). Therefore, cardiac screening of all newborns before discharge is required, consisting of pre- and post-ductal pulse oximetry and blood pressure (BP) measurement in all four limbs. Prenatal diagnosis improves and reduces morbidity by allowing planning in a tertiary level center and the initiation of prostaglandin (PGE) treatment to prevent AC constriction.*

*The most common defects associated with aortic coarctation are arterial canal persistence, VSD and aortic stenosis. Thus, aortic bicuspidia can be observed in nearly two-thirds of children with aortic coarctation. If surgical intervention is performed early (up to 14 years), survival up to 20 years after surgery is 91%, and in the case of correction of the late abnormality, survival decreases to 79%. Treatment options include surgery, balloon angioplasty and endovascular stenting. The authors present the case of a child with CoAo, aortic arch and isthmus hypoplasia, VSD and bicuspidia, with surgery performed on the 5th day of life with the purpose of correcting the muscular septal defect and the aortic arch.*

**РЕЗЮМЕ**

**КОАРКТАЦИЯ АОРТЫ У НОВОРОЖДЕННОГО - КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ.**

**Ключевые слова: новорожденный, коарктация аорты, проницаемый артериальный канал, простагландин, хирургическое лечение**

*Коарктация аорты у ребенка составляет примерно 6-8% всех врожденных пороков развития сердца, являясь четвертым наиболее распространенным поражением, требующим хирургического вмешательства или катетеризации в детстве.*

*По оценкам, 60-80% изолированных новорожденных с AoK покидают больницу как здоровые дети, а затем развивают гемодинамические осложнения, которые внезапно или постепенно устанавливаются при закрытии артериального канала (АК). Поэтому требуется кардиальный скрининг всех новорожденных перед выпиской, состоящий из последующей пульсовой оксиметрии и измерения артериального давления (АД) во всех четырех конечностях. Пренатальная диагностика улучшает и уменьшает заболеваемость, позволяя планировать в центре третичного уровня и инициировать лечение простагландином (ПГЕ) для предотвращения сужения АК.*

*Наиболее распространенными дефектами, связанными с коаркцией аорты, являются постоянство артериального канала, дефект межжелудочковой перегородки и стеноз аорты. Таким образом, бicuspidia аорты наблюдается почти у двух третей детей с коарктацией аорты. Если хирургическое вмешательство проводится на ранней стадии (до 14 лет), выживание до 20 лет после операции составляет 91%, а в случае коррекции поздней аномалии выживаемость снижается до 79%. Варианты лечения включают хирургию, баллонную ангиопластику и эндоваскулярное стентирование. Авторы представляют случай ребенка с AoK, гипоплазией аортальной арки и истмуса, ДМП и бicuspidией, с операцией, выполненной на 5-й день жизни с целью исправления дефекта мышечной перегородки и дуги аорты.*



**Introducere.** Coarctația de aortă reprezintă un defect cardiac ductal - dependent care se manifestă prin îngustarea arcului aortic. De regulă, coarctația este localizată la nivelul aortei toracice după originea arterei subclavii stângi (ultima ramură care își are originea la nivelul porțiunii inițiale a aortei), dar poate afecta și porțiunea orizontală (transversă) a aortei. Mai rar, afectarea vasului implică segmentul final al aortei în interiorul toracelui sau la nivel abdominal și în aceste cazuri, de obicei este afectată o porțiune mai lungă a vasului [3,10].

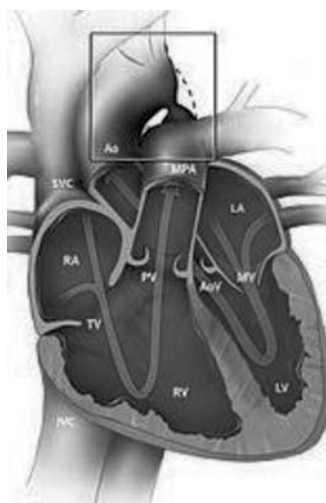


Fig. 1. Coarctația de aortă – îngustarea capătului distal al arcului aortic

Gradul de severitate al acestui defect poate fi de la o ușoară îngustare a capătului distal al arcului aortic până la hipoplazia severă a întregului arc aortic.

Dintre mecanismele de producere a CoA cel mai frecvent sunt expuse: teoria hemodinamică, conform căreia cauza bolii este reducerea fluxului prin arc aortic și teoria țesutului ductal ectopic, prin care se consideră că îngustarea aortică este cauzată de migrarea țesutului ductal către aortă.

Asemeni multor forme de boală cardiacă congestivă, etiologia CoA poate fi explicată de ipoteza moștenirii multifactoriale. Prevalența CoA în anomalii genetice, precum sindromul Turner (45, X), este de 15-20%. [1,5,9] La făt, consecințele hemodinamice sunt reduse pentru că istmul primește doar 10% din debitul cardiac. După naștere, odată cu închiderea ductului arterial, apar modificări hemodinamice, cu atât mai importante, cu cât îngustarea este mai mare: de la HTA sistemică ușoară la insuficiență cardiacă congestivă (ICC).

CoA impune o postsarcină crescută asupra VS, ceea ce duce la hipertrofiile ventriculare stângă compensatorie. Când postsarcina crește rapid (obstrucție aortică bruscă), după închiderea ductului arterial la nou-născuții cu CoA, se poate declanșa rapid ICC și șocul. Datorită constricției ductului arterial, postsar-

cina VS crește rapid, însoțită de creșterea presiunilor sistolică și diastolică ale VS. Ca urmare, se atestă creșterea presiunii în atrium stâng, care poate deschide foramen ovale (FO), ducând la șunt stânga-dreapta și dilatația AD și a VD. Dacă FO nu se deschide, presiunile venoase pulmonare cresc și se produce dilatația VD [2,3,4]. Postsarcina VS poate, de asemenea, crește gradual, permițând apariția vaselor arteriale laterale care parțial compensează obstrucția aortică. Acești copii pot fi asimptomatici până când HTA este detectată sau apar alte complicații. Mecanismul TA este determinat de obstrucția mecanică și mecanismele mediate de renină-angiotensină [1,2,6,8]. Pacienții diagnosticați cu coarctație de aortă au de obicei simptome specifice de insuficiență cardiacă, hipertensiune pulmonară și hipotensiune arterială, iar în cazuri mai rare pot fi asimptomatici.

ECG-ul la nou-născuți și sugari cu debut precoce al CoA poate să arate semne de hipertrofie considerabilă a ventriculului drept, iar la radiografia toracică se observă o ușoară cardiomegalie cu absența taliei cordului și arcului aortic, hipertensiune pulmonară [6,7,8].

Cateterizarea cardiacă permite evaluarea severității CoA, natura anatomică a obstrucției aortice (segment scurt sau lung) și anatomia arcului, incluzând hipoplazia arcului transvers sau istmului.

CoA este una din cel mai dificil de detectat MCC ductal-dependență în screeningul prenatal și postnatal.

Diagnosticul diferențial se face cu stenoza aortică, întreruperea arcului aortic, obstrucția tractului de eiecție al ventriculului stâng, stenoza de arteră renală, feocromocitomul.

Tratamentul medical al CoA cu debut precoce include: tratamentul IC congestive cu diuretice și inotropice, prostaglandină E1 (0,02-0,1 mcg/kg/min) infuzată intravenos pentru a menține deschis ductul arterial, ventilație mecanică la cei cu detresă respiratorie, inotropice pozitive infuzate (dopamine, dobutamină, epinefrină), când este prezentă disfuncția ventriculară, în special cu hipotensiune arterială, la necesitate - un cateter urinar pentru a monitoriza perfuzia renală și debitul urinar. Pacienții astfel stabiliți sunt mai bine pregătiți pentru operație sau cateterism intervențional și studii angiografice, mai ales în prezența defectelor asociate [7,8].

Hipertensiunea preoperatorie poate fi tratată cu beta-blocanți, care reduc severitatea hipertensiunii postoperatorii. Ameliorarea promptă a obstrucției aortice este de preferat decât să se aștepte tratamentul hipertensiunii cu medicamente. Hipertensiunea postoperatorie poate fi tratată pentru scurt timp cu vasodilatatoare, precum nitroprusiatul sodic și beta-blocanți (esmolol) intravenos, când terapia antihipertensivă pe termen lung este necesară. Beta-blocanții pot fi continuați și dacă nu există obstrucție reziduală a arcului aortic. Dacă hipertensiunea pulmonară persistă în ciuda tera-

piei cu beta-blocante, pot fi administrați suplimentar inhibitori ai enzimei de conversie sau antagoniști ai angiotensinei II [9,10,14].

**Material și metode.** Prezentăm cazul unui nou-născut cu suspecție antenatală de CoA, născut în clinica IMSP IM și C, la termenul de 39 săptămâni, per vias naturalis, prezență craniană, sex feminin, cu greutatea la naștere 3060 gr, talia 50 cm, Pcr 34 cm, scor Apgar 8 / 8 puncte.

La prima examinare, nou-născutul se afla în stare satisfăcătoare, fără semne clinice evidente de afectare cardiacă – tegumentele și mucoasele vizibile roze, curate.  $SpO_2 > 95\%$ , TA 80/50 mmHg la toate cele patru membre, fără diferențe pre- și postductale, pulsuri prezente la arterele femurale, timp de recolorare capilară de 3 secunde.

Paraclinic, nu s-au evidențiat modificări care să susțină diagnosticul suspiciat antenatal: EAB arterial - oxigenare și ventilație adecvate ( $pO_2$ : 87 mmHg,  $pCO_2$ : 38 mmHg) și lipsa acidozei (pH: 7,41), iar radiografia cardiopulmonară relevă: siluetă cardiacă fără particularități, plămâni normal vascularizați și normal expansionați la perete, fără condensări.

Având în vedere diagnosticul de CoA suspectat intrauterin, se decide administrarea de PGE la o rată de infuzie i.v. cu doza minimală de 0,02 mcg/kg/min imediat după naștere pentru a menține ductul arterial permeabil, precum și medicație inotrop pozitivă: dopamină 5 mcg/kg/min, medicație administrată pe cateter venos central percutanat. Profilactic s-a administrat antibioterapie cu ampicilină și gentamicină intravenos.

Copilul este examinat ecocardiografic la a 2-a zi, fiind diagnosticat un defect muscular de sept interventricular, coarctarea aortei, hipoplazia arcului și istmului, valvă aortală bicuspidă, foramen ovale deschis.

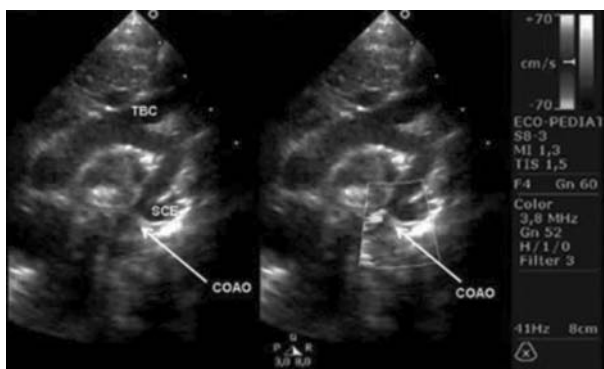


Fig. 2. EchoCG.DSV. CoA. Hipoplazia arcului și istmului aortic, VA bicuspidă, FOP deschis.

Evoluția clinică a nou-născutului se menține satisfăcătoare, cu tegumente rozate, timp de recolorare capilară de 3 secunde,  $SpO_2 > 94\%$  în aer atmosferic, TAM > 40 mmHg pre- și postductală, FCC = 140-160 bpm în repaus, care urcă la 180 bpm în timpul efortului de supt și de plans.

Ulterior s-a evidențiat un suflu sistolic parasternal stâng de gradul III după Levine caracteristic persistenței de canal arterial (CAP) (cu maximul de intensitate subclavicular stâng și cu iradiere interscapulovertebrală), abdomen hipoton și destins în volum, suplu la palpare, nu obosește în timpul suptului, toleranță digestivă bună, reactivitate bună, ușor hipoton, cu echilibrul acido – basic compensat.

Conform indicațiilor, pacientul este transportat la a 5-a zi de viață, la Centrul Medical Specializat de Cardiologie Neonatală pentru intervenție chirurgicală cu următorul tablou clinic: Fr= 45/min; TA = 80/50 mmHg. Tegumentele curate, roz-pale. Auscultativ în pulmoni murmur bronhovescicular. Zgomotele cardiace ritmice, sonore. Se determină suflu sistolic, parasternal, stâng. Palpator se evidențiază diminuarea pulsului la nivelul membrelor inferioare. Abdomenul moale, indolent la palpare. Scaun prezent, micțiuni libere.

La 10 ore după internare, a fost efectuată intervenția chirurgicală radicală: plastia arcului aortic și a defectului septului interventricular. La inspecția arcului aortic, s-a depistat coarctarea de aorta în segmentul tipic A cu diametrul de 1 mm și hipoplazia arcului aortic în segmentul B, cu o traiectorie de 10 mm și un diametru de 3 mm. S-a efectuat rezecția segmentului afectat, cu suturarea de tip termino-terminal. La inspecția septului ventricular s-a determinat un defect de 10 mm, cu obturarea acestuia cu petec din glutarautopericard.

În urma intervenției efectuate, la EchoCG s-a determinat: contractilitatea ventricolelor este păstrată, fracția de ejeție - 65%, cu semne de reoarctare absente, insuficiență minimă a valvei aortice, presiunea în aorta descendentă - 14 mmHg, presiunea în ventriculul drept - 26 mmHg, fără lichid liber în cavitatea pleurală și pericard. Hemoleucograma: Hb - 115g/l; Er -  $3,5 \times 10^{12}/l$ ; Ht - 33%; Tr - 383/mcrl; Leuc -  $11,3 \times 10^9/l$ ; Nes - 4%; Segm- 40%; Limf - 36%; Eoz - 2 %; Mon - 18%. Perioada postoperatorie a decurs fără particularități. Copilul s-a aflat șu suport ventilator invaziv timp de 68 ore și s-a aflat în secția RTI timp de 6 zile. I s-a administrat tratament medicamentos cu dopamină, cefuroxim și ampicilină. Pacientul a fost externat în stare satisfăcătoare, sub supravegherea medicului pediatru și cardiologului pediatru.

**Discuții.** Evoluția clinică a CoA depinde de severitatea leziunii, de prezența leziunilor cardiace și extra-cardiace asociate care pot influența semnificativ mortalitatea operatorie și durata vieții pacientului, precum și de conduita perinatală corectă [13].

Mortalitatea globală este mai mică de 5% pentru CoA izolată și este o boală vieții. Ameliorarea obstrucției, nu exclude controlul hipertensiunii pulmonare și urmărirea pe termen lung pentru apariția obstrucțiilor recurente. Decesul poate apărea secundar reoarctării, anevrismelor la locul coarctării sau la distanță, în urma endocarditei bacteriene și hipertensiunii pulmonare [5,6].

Factorii care afectează prognosticul pe termen lung sunt: vârsta la care se efectuează operația, precum și gradul și durata hipertensiunii pulmonare anterior operației. Rata mortalității în rândul pacienților la care CoA nu a fost reparată chirurgical a fost de 90% la vârsta de 50 de ani. În ultimii ani, mortalitatea este adesea determinată de vârsta și de greutatea pacientului, dar și de anomaliile cardiovasculare majore asociate [7,10].

### Concluzii

CoA rămâne una din malformațiile cardiace cel mai dificil de diagnosticat la screeningul prenatal și postnatal și care amenință viața dacă rămâne nedagnosticată la timp. Stabilirea diagnosticului antenatal este foarte importantă pentru aplicarea precoce a conduitei terapeutice specializate. Când se suspectează diagnosticul de CoA, gravida trebuie supravegheată îndeaproape în ultima parte a sarcinii, iar nașterea trebuie să aibă loc într-un centru perinatologic de nivelul III, pentru îngrijiri de terapie intensivă cardiacă. Tratatamentul chirurgical, aplicat după stabilizarea clinică a nou-născutului cu semne precoce de CoA, are rezultate bune. Totuși, morbiditatea și mortalitatea rămân crescute. Managementul instituit prompt, printr-un diagnostic intrauterin precoce, poate reduce mortalitatea perinatală și complicațiile pe termen lung.

### Bibliografie

1. Abuhamad A, Chaoui R. "Coarctation of the aorta and interrupted aortic arch." In: A practical guide to fetal echocardiography, Abuhamad A, Chaoui R. (eds). Lippincott Williams & Wilkins 2010.

2. Brierley J, Redington AN. "Aortic coarctation and interrupted aortic arch." In: Anderson RH, Macartney FJ, Shinebourne EA, et al. eds. Paediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2001: 1523–58.

3. Benacerraf BR, Saltzman DH, Sanders SP. Sonographic sign suggesting the prenatal diagnosis of coarctation of the aorta. J Ultrasound Med, 2007; 8:65-9.

4. Brown DL. Sonographic assessment of fetal arrhythmias. AJR 2009; 169:1029-1033.

5. Doyle NM, Mastrobattista JM, Thapar MK, et al. Perinatal pseudocoarctation: echocardiographic findings in vein of Galen malformation. J Ultrasound Med. 2005; 24:93–8.

6. Espinoza J, Romero R, Kusanovic JP, et al. Prenatal diagnosis of coarctation of the aorta with the multiplanar display and B-flow imaging using 4-dimensional sonography. J Ultrasound Med. 2009; 28:1375–8.

7. Hornberger LK, Sahn DJ, Kleinman CS et al. Antenatal diagnosis of coarctation of the aorta: A multicenter experience. J Am Coll Cardiol, 2014; 23(2):417-23.

8. Hutchins GM. Coarctation of the aorta explained as a branch pint of the ductus arteriosus. Am J Pathol, 2009; 63:203-9.

9. Barreiro C. J., Ellison T. A., Jason A. Williams, Megan L. Durr, Duke E. Cameron, Luca A. Vricella. Subclavian flap aortoplasty: still safe, reproducible, and effective treatment for infant coarctation. Eur J Cardiothorac Surg 2007;31:649-653.doi:10.1016/j.ejcts.2006.12.038

10. Bertolini A, Dalmonte P, Toma P, Bava GI, Corazza G, Marasini M, Borini I, Calza G, Moretti R, Virgone A., Goretex patch aortoplasty for coarctation in children: nuclear magnetic resonance assessment at 7 years. J Cardiovasc Surg (Torino). 2009 Mar-Apr;33(2):223-8.

© Marcela Șoitu, Doina Motelică

Marcela Șoitu, Doina Motelică  
**TAHICARDIA SUPRAVENTRICULARĂ PAROXISTICĂ LA UN NOU-NĂSCUT PE FON  
DE RABDOMIOM CARDIAC MULTIPLU**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

### SUMMARY

**PAROXYSMAL SUPRAVENTRICULAR TACHYCARDIA ASSOCIATED TO MULTIPLE  
CARDIAC RHABDOMYOMA IN A NEWBORN.**

**Keywords: rhabdomyoma, paroxysmal supraventricular tachycardia, neonate, beta-blocker**

*Intracardiac tumors are uncommon among neonates. Rhabdomyoma is the most common primary cardiac tumor in this age group, and it represents about 60% of cardiac tumors. These tumors are generally intramural, most frequently*

*involving the left ventricle, but seldom cause cardiac outflow tract obstruction, heart failure or arrhythmias. The clinical symptoms depend on the location, size and the degree of invasion of the tumor. Out of the infants who develop arrhythmias such as paroxysmal supraventricular tachycardia, only a few require anti-arrhythmic treatment for a prolonged period, as the clinical symptoms might disappear in case of the spontaneous regression of the tumors. We present the case of a 1 year 9 months old child with multiple rhabdomyomas of the right and left ventricle, with the onset of paroxysmal supraventricular tachycardia at the 10<sup>th</sup> day of age.*

## РЕЗЮМЕ

### ПАРОКСИЗМАЛЬНАЯ НАДЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ НОВОРОЖДЕННОГО НА ФОНЕ РАБДОМИОМЫ

**Ключевые слова:** рабдомиома, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, новорожденный, бета-блокатор.

*Интракардиальные опухоли встречаются редко у новорожденных, причем рабдомиома является наиболее распространенной первичной опухолью сердца, диагностированной в этой возрастной группе, и составляет около 60% сердечных опухолей. Эти опухоли, как правило, внутримышечно, чаще всего связаны с левым желудочком, редко вызывая обструкцию выталкивающего тракта, сердечную недостаточность или аритмии. Клинические симптомы зависят от расположения, размера и агрессивности роста опухоли. Из детей, которые развиваются аритмии, такие как пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, небольшое количество требует антиаритмической терапии в течение длительного периода, поскольку клинические симптомы могут исчезнуть, благодаря спонтанной регрессии опухоли. Мы представляем случай ребенка двух лет и шесть месяцев с несколькими рабдомиомами правого и левого желудочка, в котором пароксизмальная наджелудочковая тахикардия дебютировала в возрасте 10 дней.*

**Introducere.** Rabdomiomul reprezintă cea mai frecventă tumoră cardiacă primară la făt și sugari, care poate implica multiple regiuni ale atriului, ventriculului și septului, reprezentând 90% dintre tumorile cardiace depistate intrauterin și 78% dintre tumorile cardiace depistate sub vârsta de 1 an; 90% dintre cazuri constituie tumori multiple. Nu există predilecție pentru sexe[6,7].

Rabdomiomul este un hamartom al miocitelor, unic sau multiplu. Se prezintă sub forma unor noduli albi, fermi, bine delimitați, care apar oriunde în inimă, mai ales ventricular; 30% pot fi localizați la nivel atrial[7,9].

Când este unică, tumoarea poate atinge 10 cm în diametru și poate obstrucționa calea de ejecție a ventriculului în care este localizată. Tumorile multiple sunt mici, de obicei au forma unor noduli de 1- 5 cm în diametru, caz în care se utilizează noțiunea de rabdomiomatoză.

Doar tumorile simptomatice necesită tratament medicamentos și/sau chirurgical. Rabdomiomul cardiac degenerază spontan. Tumorile multiple nu se modifică simultan, adică unele pot diminua evident, iar altele rămân stabile. Aceste modificări se produc în primele luni de viață și se datorează procesului de apoptoză [10,9].

Manifestările clinice ale tumorii sunt nespecifice. În funcție de localizarea, numărul, dimensiunile și agresivitatea creșterii tumorii, se pot manifesta diverse simptome, cum ar fi obstrucția mecanică a tractului de ejecție, insuficiența cardiacă și diverse aritmii. [1, 11]. Copiii pot prezenta sufluri cardiace, insuficiență cardiacă congestivă, aritmii, bloc atrioventricular variabil, manifestări electrocardiografice pseudoischemice.

Purtătorii de rabdomioame cardiace pot deceda subit. De exemplu, tahicardia ventriculară apărută brusc la un copil de doi ani poate fi datorată unui rabdomiom nedagnosticat, aceste tahicardii având potențial fatal [8,10,11].

Deoarece țesutul tumoral poate genera potențial miocardic și poate acționa ca o cale accesorie, aritmiile se pot dezvolta ca simptom principal [8,9,11]. Raportăm experiența de tratament a unui nou-născut cu multiple tumori intraventriculare ce a dezvoltat tahicardie supraventriculară paroxistică, tratată ulterior cu succes cu beta-blocante.

**Materiale și metode:** Un nou-născut de sex masculin, născut la termen, diagnosticat intrauterin cu rabdomiomatoză a ventriculului stâng și drept, cu obstrucția minimă a tractului de ejecție a ventriculului stâng, a manifestat la 10 zile de viață prima criză de tahicardie supraventriculară paroxistică, cupată cu soluție ATP de 1% în bolus, cu tratament ulterior cu cordaronă de 12 mg/kg timp de 7 zile, ulterior cu micșorarea dozei până la 7, 5 mg/kg. A fost efectuată EchoCG cu Doppler, care a vizualizat în ventriculul stâng o formațiune cu diametrul de 48 x 32 mm și care cauzează o obstrucție minimă a tractului de ejecție (FE-70%). Cavitățile cordului nu erau dilatate, contractilitatea cordului se menținea în limitele normei.

Următorul puseu de tahicardie supraventriculară paroxistică a avut loc peste 1,5 luni. La internarea în staționar a fost administrată amiodaronă – 10 mg/kg și digoxină – 0,01 mcg/kg divizat în 2 prize. Pe fundalul tratamentului paroxismele de taxicardie supraventriculară au continuat frecvent (1-2 ori pe săptămâna), fiind cupate la fel cu sol. ATP 1%.

La 3 luni de viață, se internează în centru specializat de aritmologie cu scop de corecție a tratamentului anti-aritmic. Copilul era în stare stabilă, cu conștiința clară, auscultativ – respirație puerilă, frecvența respiratorie 25 respirații/minut, zgomote cardiace ritmice, sonore, frecvența cardiacă – 140 bătăi/minut, TA - 80/50 mmHg. Ficatul se palpa până la 1,5 cm sub rebordul costal drept. Analizele serolo-

gice de laborator nu au relevat particularități clinice.

La internare s-a efectuat ECG, care a depistat ritmul sinusal regulat, cu FC de 120 bătăi/min. La ECG efectuată în timpul unui paroxism au fost depistate semnele de tahicardie supraventriculară cu complex QRS îngust și FC de 220 bătăi/min (Fig.1). ECG la 4 zile de spitalizare – ritm sinusal, regulat, cu FC de 115 bătăi/min.

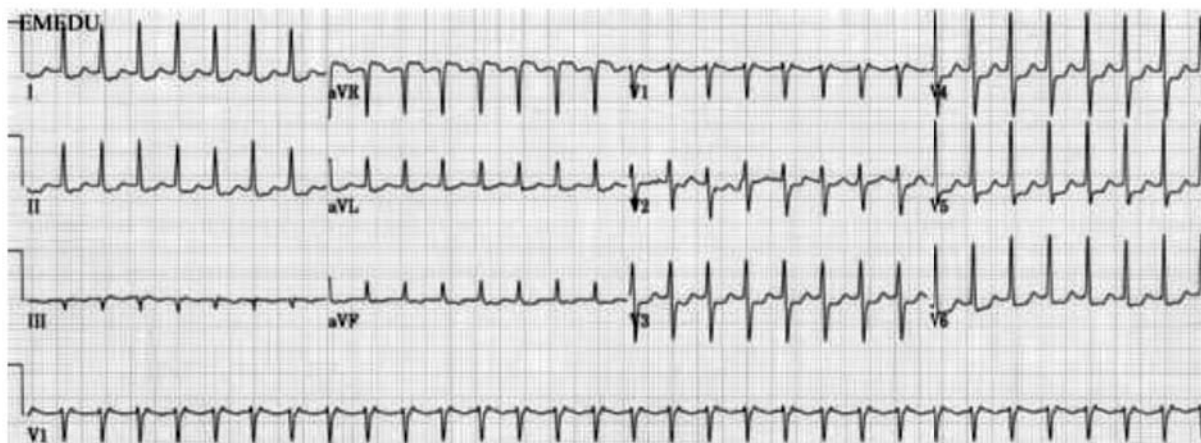


Fig.1. Semnele ECG ale tahicardiei supraventriculare paroxistice – complex QRS îngust, FC – 220 bătăi/minut.

S-a efectuat EchoCG cu Doppler, cu vizualizarea unor mase eco-dense multiple în miocardul ventriculului drept și multiple mase eco-dense în cavitatea ventriculului stâng, cu diametrul de 39 x 15 mm, care cauzează o obstrucție minimă a tractului de ejecție. Cavitățile cordului nu erau dilatate, contractilitatea cordului se menținea în limitele normei.(fig.2.)

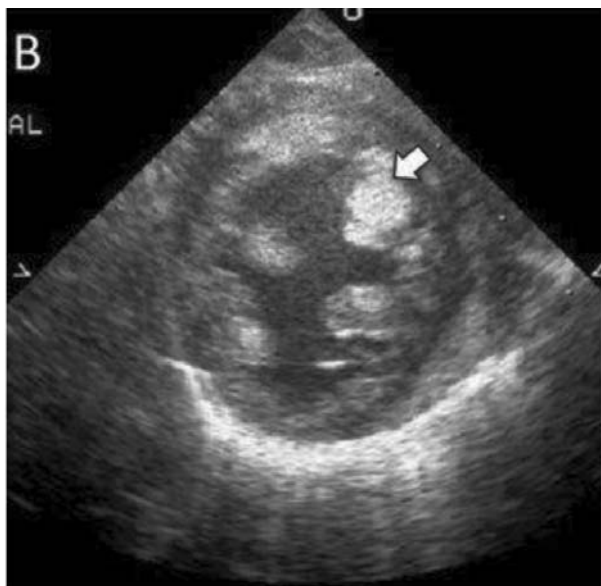


Fig.2. EcoCG - multiple mase eco-dense în peretele ventriculului drept și cavitatea ventriculului stâng.

Pe parcursul spitalizării a fost instituit tratamentul cu sotalol 4 mg/kg/zi în 2 prize, vitamina D<sub>3</sub>, vitamina

E. Copilul a fost externat în stare satisfăcătoare, sub monitorizarea cardiologului, cu recomandarea de a efectua în mod regulat ECG și de a continua tratamentul cu beta-blocantul sotalol.

**Rezultate:** La vârsta de 1 an și 9 luni, copilul s-a adresat pentru consultația planică repetată a cardiologului, la examinare – starea sănătății fără particularități, fiind dezvoltat corespunzător vârstei. În prezent se află în remisiune medicamentoasă, administrând sotalol în doza de 18 mg de 2 ori pe zi. S-a recomandat diminuarea treptată a dozei de sotalol până la 10 mg de 2 ori pe zi (2 mg/kg/zi), sub control ECG regulat. În caz de paroxism de tahicardie supraventriculară se recomandă cuparea cu sol ATP 1% în doza de 0,1 – 0,3 mg/kg, cu corecția dozei de beta-blocant.

Pe parcursul a 2 ani și 3 luni după inițierea tratamentului cu sotalol nu s-au repetat paroxismele de tahicardie supraventriculară, la vizita repetată fiind revăzut tratamentul prolongat cu aceeași doză.

**Discuții:** Tumorile primare ale inimii sunt mai puțin frecvente în populația pediatrică și, de obicei, sunt histologic benigne, iar cea mai frecventă tumoare primară a inimii este rhabdomiomul[3]. Acesta poate implica multiple locații ale atrului, ventriculului și septului. Septul și peretele ventricular au o apariție frecventă de 90% din tumora [1,11]. Simptomele și manifestările clinice depind de localizarea, numărul, dimensiunile și agresivitatea creșterii tumorii și includ obstrucția tractului de ejecție, insuficiență cardiacă și aritmii [1,9]. Aritmiile pot provoca bloc atrioventricular (bloc de ramură stângă), tahicardie supraventri-

culară, tahicardie ventriculară și flutter atrial. [1,4]. Celula specifică din care apar rbdomioamele cardiace este controversată. Se consideră că rbdomioamele cardiace sunt un tip de hamartom care provine din mioblaști embrionari și această teorie este acceptată în prezent [5,11].

Alte studii raportează că rbdomioamele cardiace au provenit din celula Purkinje [2]. Prin urmare, țesutul rbdomiomatous ar putea genera potențial miocardic, fiind asociat cu sindromul de preexcitație. Rbdomiomul poate invada miocardul sau poate ocupa cavitatea cardiacă. [1,3]. Rbdomioamele ce invadează miocardul induc hipertrofie ventriculară și pot provoca modificări electrocardiografice.

Electrocardiograma prezintă caracteristicile hipertrofiei ventriculare în funcție de mărimea și localizarea tumorilor. Aceste modificări au tendința de a dispărea concomitent cu regresia tumorilor odată cu creșterea în vârstă [7,8].

În cazul pacientului nostru, la vârsta de 10 zile de viață a debutat tahicardia supraventriculară paroxistică, vizibilă la ECG, fără semne de hipertrofie a miocardului. EchoCG cu Doppler a depistat în ventriculul stâng o formațiune cu diametrul de 48 x 32 mm, care cauza o obstrucție minimă a tractului de eiecție (FE-70%). Cavitațiile cordului nu erau dilatate, contractilitatea cordului se menținea în limitele normei.

Opțiunile de tratament ale pacienților cu tumori cardiace și aritmii sunt dependente de simptomele clinice. Deoarece majoritatea pacienților sunt asimptomatici și atât tumorile, cât și aritmiile lor regresează spontan [10,11], un număr mic de pacienți necesită terapie antiaritmică [8,10].

Înlăturarea chirurgicală este indicată doar pentru pacienții cu aritmie refractară care manifestă un răspuns slab la administrarea medicației sau dacă rbdomiomul cauzează obstrucție semnificativă. [5,6,7].

În cazul nostru, pacientul a prezentat tahicardie supraventriculară paroxistică recurentă și a început tratamentul cu digoxină și beta-blocante orale (amiodarona) care nu a avut efect. Pacientului i sa administrat sotalol timp de 2 ani și nu a avut alte pusee de tahicardie supraventriculară paroxistică. Pe durata monitorizării, pacientul nu a prezentat alte simptome cardiace.

Prognosticul depinde de numărul, dimensiunea și localizarea tumorilor, precum și de prezența sau absența anomaliilor asociate. Studiile arată că celulele rbdomiomului își pierd capacitatea de a divide în timp, ceea ce poate explica regresia spontană a acestor tumori[8,11]. Rbdomiomul crește încet in utero, dar tinde să regreseze spontan după naștere și poate să dispară în cele din urmă. [2] Când diagnosticul unei tumori cardiace se face înainte de viabilitatea fetală, poate fi oferită încetarea sarcinii. Examinarea ultrasonică serică ar trebui oferită pentru a identifica semnele de insuficiență cardiacă congestivă sau tulburări de ritm. Intervenția chirurgicală este rezervată celor cu

compromis hemodinamic. Tumorile cardiace benigne au un prognostic excelent atunci când sunt excizate și par să aibă un bun prognostic, chiar și atunci când excizia este incompletă[9]. Indicațiile includ prezența simptomelor semnificative în combinație cu o masă detașabilă[10]. O opțiune suplimentară care poate fi luată în considerare include transplantul cardiac[11].

**Concluzii:** Doar unii pacienți cu rbdomiom și aritmii asociate necesită terapie antiaritmică prelungită deoarece majoritatea tumorilor regresează spontan. Terapia antiaritmică prelungită trebuie revăzută pentru corecția dozelor de beta-blocant, evitând supradozarea și administrarea nejustificată în prezența unei remisiuni prelungite. În cazul acceselor frecvente pe fon de beta –blocant, preparatul necesită de a fi schimbat. Este nevoie de evidența ECG și EcoCG strictă a pacienților cu rbdomiom și tahicardie supraventriculară paroxistică, pentru a preveni complicațiile, precum insuficiența cardiacă, hipertrofia compensatorie a miocardului, tahicardiile ventriculare cu potențialul lor letal. Intervențiile chirurgicale pot fi luate în considerare în cazul decompensării funcției cardiace, cu evaluarea minuțioasă a raportului risc – beneficiu.

#### **Bibliografie:**

1. Case CL, Gillette PC, Crawford FA. Cardiac rhdomyomas causing supraventricular tachycardia and lethal ventricular arrhythmias in an infant. *Am Heart J* 2011;122:1484-6.
2. Chang, J.-S., Chiou, P.-Y., Yao, S.-H., Chou, I.-C., & Lin, C.-Y. (2017). Regression of Neonatal Cardiac Rhdomyoma in Two Months Through Low-Dose Everolimus Therapy: A Report of Three Cases. *Pediatric Cardiology*, 38(7), 1478–1484.
3. Chao AS, Chao A, Wang TH, et al. Outcome of antenatally diagnosed cardiac rhdomyoma: case series and a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Mar. 31(3):289-95.
4. Etuwewe, B., John, C., & Abdelaziz, M. (2009). Asymptomatic cardiac rhdomyoma in neonates: is surgery indicated? *Images in Paediatric Cardiology*, 11(2), 1–8.
5. Eun Song Song, Kumi Jeong, Gun Kim, et al., “Spontaneous Regression of Cardiac Rhdomyoma Presenting as Severe Left Ventricular Inlet Obstruction in a Neonate with Tuberous Sclerosis,” *Case Reports in Cardiology*, vol. 2018, Article ID 8395260, 5 pages, 2018.
6. Hirakubo Y, Ichihashi K, Shiraishi H, Momoi MY. Ventricular tachycardia in a neonate with prenatally diagnosed cardiac tumors: a case with tuberous sclerosis. *Pediatr Cardiol* 2005;26:655-7.
7. Mas C, Penny DJ, Menahem S. Pre-excitation syndrome secondary to cardiac rhdomyomas in tuberous sclerosis. *J Paediatr Child Health* 2010;36:84-6.
8. Patel R, Lim RP, Saric M, Nayar A, Babb J, Ettel M, et al. Diagnostic Performance of Cardiac Magnetic

Resonance Imaging and Echocardiography in Evaluation of Cardiac and Paracardiac Masses. *Am J Cardiol*. 2015 Oct 19.

9. Tinica G, Lutea M. Tumorile cardiopericardice. Iași, 2011. Institutul de Boli Cardiovasculare "Prof. dr. George I. M. Georgescu".

10. Uzun O, Wislon DG, Vujanic GM. Cardiac tumors in children. *Orphanet J Rare Dis*. March 2007. 2:11.

11. Wacker-Gussmann A, Strasburger JF, Cuneo BF, Wiggins DL, Gotteiner NL, Wakai RT. Fetal arrhythmias associated with cardiac rhabdomyomas. *Heart Rhythm*. 2014 Apr. 11 (4):677-83.

© Larisa Crivceanscaia, Victoria Tofan

Larisa Crivceanscaia, Victoria Tofan  
**TERATOM INTRAPERICARDIC LA NOU-NĂSCUT**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie*

**SUMMARY**

**INTRAPERICARDIAL TERATOMA IN A NEWBORN**

*Teratoma arising from the pericardium is an extremely rare tumor. Intrapericardial mediastinal teratoma if detected intrauterine in fetal life, the mortality will be less. Tumor size can be large and associated with pericardial effusion, the combination of which leads to progressive cardiac tamponade, fetal hydrops, and death. In the neonatal age group most of these tumors are benign and mediastinal teratomas despite they are benign tumor but must be treated sometimes urgently because they might grow fast.*

*Histologically teratomas may be classified as mature or immature on the basis of the presence of immature neuroectodermal elements within the tumor. Survival was linked to the degree of immaturity in the teratoma and the risk of recurrence also appears to be related to the degree of immaturity.*

*We present here our case who is a newly born baby diagnosed as having a big mass inside the pericardial sac necessitated urgent surgical excision.*

**Introducere.** Teratomul (greacă. teras - „monstru” și -oma, un sufix care indică o tumoare sau neoplasm) este o tumoare care apare în timpul formării intrauterine a organelor și țesuturilor, trăsătura distinctivă a lor fiind prezența în structura sa a rudimentelor de țesuturi embrionare. Este cunoscut că apariția tumorilor teratoide este consecință a unei încălcări a morfogenezei embrionului. Există teratoame mature (benigne) și non mature (maligne) sau teratoblastoame.

Apariția teratomului are o frecvență de 1 / 30.000-70.000 de nou născuți [1]

Predominanța față-băiat este de 4:1 Sunt recunoscute multe teorii despre originea acestor tumori. Cele mai bune dovezi sugerează că apariția teratomului se datorează diferențierii anormale a celulelor germinative fetale care apar din sacul galben. Migrarea normală a acestor celule germinative poate provoca tumori gonadale, în timp ce migrația anormală produce tumori extragonadale.

În 1965, Teilmann a sugerat inițial originea celulelor germinale ale tumorilor gonadale.

De atunci, schema de clasificare patologică a evoluat până la starea actuală.[2,11,12] Celulele germinate suferă transformări neoplazice:

- Diferențiere suprimate - Seminom; disgerminom
- Diferențiere - inițială (carcinom embrionar); embrionare (teratom matur și teratom imatur); extraembrionic (choriocarcinom și tumora sinusului endodermal [tumora de sac galben])

Cel mai adesea tumorile apar în regiunea sacrococcigiană și ovare, mult mai rar în cavitatea toracică. Frecvența locurilor de apariție a teratomului: Sacrococcigeal - 40% Ovar - 25% Testicul - 12% Brain - 5% Altele (inclusiv gâtul și mediastinul) - 18%

Teratomul provenit din pericard este o tumora extrem de rara, fiind compusa din linii celulare endodermale, mezodermale și ectodermale.

Riscul de recurență este legat de gradul de imaturitate. Recidiva apariției teratomului matur este sub de 10%; într-un teratom imatur, recidiva poate fi de până la 33%.

Studiile germane MAKEI au sugerat că rata de recurență pentru teratoamele imature poate fi redusă la 9,5% cu chimioterapie.[3] Teratoamele sacrococciceale sunt mai susceptibile de a se repeta decât cele din ovar sau alte locuri.

Tratamentul este realizat cu ușurință prin rezecție chirurgicală cu incidență scăzută a recurenței. Totuși, atunci când teratomul intrapericardial este detectat în viața fetală, mortalitatea este ridicată.[6,11,12] Dimensiunea tumorii poate fi mare și asociată cu revărsarea pericardică, combinarea cărora duce la constrângere progresivă de umplere, tamponadă cardiacă, hidrops fetal și deces.[12]

#### Prezentarea cazului clinic:

Băiețel născut la termenul de gestație 39 săptămâni S-II N-II, cu masa la naștere 3290 g, născut per vias naturalis în IMSP IMșiC. Antenatal la făt s-a suspectat malformație congenitală – adenomatoza pulmonară pe dreapta, pleurezie, ascită. Polihidramnios.

Starea generală la naștere a copilului a fost apreciată ca foarte gravă. S-a stabilit scorul Apgar 3/5 puncte. În sala de naștere s-a interpretat pașii de resuscitare ABCD (inclusiv volum expander), SaO<sub>2</sub>-30%

FCC-35 b/min la 1 min. Copilul a fost intubat, plasat la suport respirator VAP cu parametri FiO<sub>2</sub>-21% cu titrarea oxigenului pînă la 30%. Sa O<sub>2</sub> la 5 min 75%. După 20 minute a fost transferat în condiții de incubator, conectat la VAP în secția RTI n-n, FCC-138 b/min, SaO<sub>2</sub> 86-88%

La internare starea copilului extrem de gravă. Atonie, areflexie, adinamie, conștiința obnubilată. Fotoreacția pupilelor foarte lentă. Tegumentele marmorate, edeme periferice dure. Respirația se transmite uniform, raluri absente. Zgomotele cardiace atenuate. Manifestă hipotensiune, s-a inițiat perfuzia cu sol. Dopamină 5 mcg/kg/min.

În secție s-au colectat probe sangvine pentru investigații paraclinice (AGS, EAB, PCR, Ionograma, Bi, Glucoza, hemocultura și determinarea grupei sangvine). S-a efectuat radiografia cutiei toracice, Neurosonografia, USG Doppler cardiac și Tomografia computerizată a toracelui și mediastinului cu contrastare. S-a inițiat alimentația parenterală. Cu scop de corecție a hipotensiunii arteriale s-a mărit doza de Dopamină 10 mcg/kg/min, cu scop diuretic sol.Furosemid 2 mg/kg/6ore

La scurt timp am atestat următoarele rezultate:

1. AGS: HB-191g/l Ht-0,56 er-5,8 tromb-304 leuc-20,6 nes-8 segm27 NAN=6592 I/T 0,15 t.coag.sângelui în limitele normei

2. PCR-negativ

3. Ionograma fără schimbări patologice

4. EAB pH-6,9 pCO<sub>2</sub>-78,0 pO<sub>2</sub>-53,7 AB-15,9 BE-16,6 (acidoză respiratorie decompensată, hiper-carbie) Se modifică suportul respirator VAP la regim de hiperventilație.

5. La radiografie: Anomalie de dezvoltare pulmonară ? (fig.1)

6. La Doppler cardiac: Pericardită 17-20 mm, lichid purulent în jurul cordului. Formațiune 20x35mm atașată de AD în cavitatea pericardului. Tamponada cordului.



Fig.1 Anomalie de dezvoltare pulmonară

Urgent a fost solicitată consultația cardiologului și a chirurgului.

Consultația chirurgului: A fost efectuată puncția pericardului, s-a aspirat 75,0 ml de lichid galben transparent. După procedura efectuată starea generală a copilului cu agravare, manifestă hipoTA pe fond de suport inotrop cu Dopamina. S-a inițiat infuzia cu sol.Albumină 10%, s-a majorat doza la Dofamin la 25 mcg/kg/min. Copilul continuă să se afle la suport respirator VAP, menține SaO<sub>2</sub> - 94% la FiO<sub>2</sub> - 70% TA medie s-a majorat la 45.

Pe parcurs s-a reușit de a micșora FiO<sub>2</sub> până la 30-25%. Starea stabilă a copilului a permis de a efectua tomografia computerizată.

Rezultatul tomografiei computerizate a toracelui și mediastinului (fig.2) :



Fig.2 Formațiune de volum în proiecția mediastinului antero-superior excentric pe dreapta.



date CT imagistice sugestive pentru prezența formațiunii de volum în proiecția mediastinului antero-superior excentric pe dreapta (posibil teratom pericardial). Revărsat pericardic important. Atelectazie pasivă a lobului inferior al plămânului stâng. Revărsat pleural bilateral. Ascită avansată difuză. Edem difuz al țesuturilor moi subcutanate.

La 50 ore de viață starea generală a copilului s-a agravat. Analiza generală de sânge – cu dinamică negativă (Hb-120 er-3,8 tromb-210 timp coag.sânge-lui-5:00-5:30. EAB-acidoza metabolică decompensată. Radiografia cutiei toracice – plămâni aerati, mediastinul rămâne marcat dilatat IC-78%. S-a efectuat hemotransfuzie cu ME (BIII Rh+) 15ml/kg A fost corijată acidoza metabolică cu sol.NaHCO<sub>3</sub> 4,2% După 3 ore starea generală hemodinamic și metabolic stabilă.

La 54 ore de viață copilul se transferă urgent în Spitalul Clinic Republican în secția Cardiochirurgie pentru intervenție urgentă. Sub anestezie generală, a fost efectuată sternotomia medie, deschis sacul pericardic unde în regiunea între aorta ascendentă și atriu drept se afla o formațiune ovală cu dimensiuni 3,0-3,5 cm.(fig.3)



Fig.3 Rezultatul intervenției chirurgicale.

Tumora a fost separată cu succes de structurile înconjurătoare și îndepărtată din cavitatea toracică. Perioada postoperatorie a continuat fără complicații. Copilul a fost extubat la a doua zi după intervenția chirurgicală. Respirator și hemodinamic copilul a fost restabilit cu succes. După patru zile a fost externat fără acuze. Conform datelor histologice, a fost stabilit următorul diagnostic: Teratom imatur. Copilul a continuat tratamentul în IMSP SCR Oncologic. La două luni de viață dezvoltarea lui fizică și psihosomatică corespunde vârstei.

**Discuții.** Tumorile cardiace primare la copii și

adolescenți sunt rare cu o incidență de 0,17-0,28% [9,13]. Deși majoritatea acestor tumori sunt benigne (90%), frecvența și tipul tumorilor cardiace din această grupă de vârstă este diferită de populația adultă [13,14]. Rhabdomyomul este cea mai frecventă tumoare benignă cardiacă la copii, reprezentând mai mult de 60% din tumorile primare, urmate de teratom, fibrom și hemangiom [7,10]. Echocardiografia, tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) a toracelui sunt principalele instrumente de diagnostic non invaziv al tumorilor.

Teratoamele sunt împărțite în două grupe, mature(benigne) și imature(maligne)[1,3,17]

Terapia principală a teratomului este excizia chirurgicală completă care depinde de locul tumorii. Prognosticul este excelent, recidivele sunt rare, iar reapariția lor se poate fi datorată rezeceției chirurgicale incomplete. Recidiva se observă la mai puțin de 10% dintre pacienții operați și poate fi tratată cu o intervenție chirurgicală suplimentară sau cu chimioterapie.

În ceea ce privește tratamentul teratoamelor imature, conform studiilor Marina NM și colab. din Cancer Group Intergroup Study. J ClinOncol într-un studiu retrospectiv cu șaptezeci și trei de copii cu teratoame imature extra craniene, mai mult de 85% dintre pacienți pot fi tratați eficient cu rezeceție chirurgicală singură și închisă, fără chimioterapie. Studiile arată că teratoamele imature pot conține nu numai țesuturi imature. Dacă histopatologic teratomul este compus din țesuturi imature și mature, pacientul nu necesită chimioterapie. Examinarea histopatologică a cazului nostru a arătat numai țesuturile imature.

Follow up pacienților se bazează pe examinarea clinică, CT și RMN, în special în caz de excizie incompletă. Este recomandată de unii autori analiza alfa-fetoproteinei.

**Concluzii.** Teratomul provenit din pericard este o tumoare extrem de rară. Dacă teratomul mediastinal intrapericardial este detectat intrauterin, mortalitatea va fi mai mică. Dimensiunea tumorii poate fi mare și duce la tamponada cardiacă progresivă, la hidrops fetal și insuficiență respiratorie, care poate apărea la nou-născuții cu teratom mediastinal și confirmă necesitatea unei intervenții chirurgicale de urgență la acest grup de pacienți.

#### **Bibliografie :**

- 1.Barksdale EM, Obokhare I (2009) Teratomas in infants and children. Current Opinion Pediatr 21(3): 344-349.
2. Marina NM, Cushing B, Giller R (1999) Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup. Study J ClinOncol 17(7): 2137-2143.
- 3.Heerema- McKenney A, Harrison MR, Bratton B, Farrell J, Zaloudek C (2005) Congenital teratoma: a

clinicopathologic study of 22 fetal and neonatal tumors. Am J SurgPathol 29(1): 29-38.

4. Fagiana AM, Barnett S, Reddy VS, Milhoan KA (2010) Management of a fetal intrapericardialteratoma: a case report and review of the literature. Congenit Heart Dis 5(1): 51-55.

5. Careddu L, Oppido G, Petridis FD, Liberi R, Ragni L, et al. (2013) Primary cardiac tumours in the paediatric population. Multimedia Manual of Cardio-Thoracic Surgery doi:10.1093

6. Devlieger R, Hindryckx A, Van Mieghem T (2009) Therapy for fetal pericardial tumors: survival following in utero shunting, and literature review. Fetal Diagn Ther 25: 407-412.

7. Hej DDS, Wang Y, Zhu H DDS (2010) Nasopharyngeal teratoma associated with cleft palate in newborn: report of 2 cases. Oral Maxillofacial Surg 109(2): 211-216.

8. Liddle AD, Anderson DR, Mishra PK (2008) Intra-

pericardial teratoma presenting in fetal life: intrauterine diagnosis and neonatal management. Congenit Heart Dis 3(6): 449-451.

9. Neerod Kumar Jh, Laszlo Kiraly, Csaba Tamas (2015) Large cardiac fibroma

10. Mustafa Erman Dörterler, Mehmet Emin Boleken, Sezen Koçarslan (2016) A Giant Mature Cystic Teratoma Mimicking a Pleural Effusion. Case Rep Surg 2016: 1259175. doi: 10.1155/2016/1259175 and teratoma in children- case reports. Journal of Cardiothoracic Surgery 10: 38. DOI: 10.1186/s13019-015-0242-9

11. Padalino MA, Reffo E, Cerutti A, Favero V, Bifanti R, et al. (2014) Medical and surgical management of primary cardiac tumours in infants and children. Cardiol Young 24(2): 268-274.

12. Rychik J, Khalek N, Gaynor JW (2016) Fetal intrapericardial teratoma: natural history and management including successful in utero surgery. Am J Obstet Gynecol 215(6): 780.e1-7.

© Liudmila Pînzari, Galina Brînzaniuc

Liudmila Pînzari<sup>1</sup>, Galina Brînzaniuc<sup>2</sup>

## CARDIOMIOPATIA HIPERTROFICĂ NEONATALĂ ÎN ASOCIERE CU ALTE MANIFESTĂRI CLINICE

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

### SUMMARY

#### NEONATAL HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY IN ASSOCIATION WITH OTHER CLINICAL MANIFESTATION.

#### **Key words: hypertrophic cardiomyopathy, neonatal, echocardiography**

*Hypertrophic cardiomyopathy (CMH) is a primary heart disease characterized by unexplained left ventricular hypertrophy. Medical statistics estimate a rate of 3-5 cases per 1 million children. Infantile CMH is often caused by a genetic syndrome, with cardiac hypertrophy being only part of the full phenotypic expression. The authors present a clinical case of a newborn with hypertrophic cardiomyopathy diagnosed with EcoCg and CT angiography. A wide range of molecular-genetic tests, clinical and paraclinical investigations were performed in the child to identify the cause of CMH.*

#### **Cuvinte-cheie: cardiomiopatie hipertrofică, nou-născut, ecocardiografie**

**Introducere.** Cardiomiopatia hipertrofică (CMH) este o afectare primară a inimii caracterizată prin hipertrofie ventriculară stângă inexplicabilă. Statisticile medicale estimează o incidență printre copii de 0,3-0,5 la 100000 de locuitori. CMH infantilă este adesea cauzată de un sindrom genetic, hipertrofia cardiacă fiind doar o parte din expresia fenotipică completă.

După diferiți autori etiologia necunoscută în CMH rămîne în 25-30% cazuri, mutații ale genelor proteinelor sarcomerice -40-60%, altor cauze revine 5-10%. Autorii prezintă cazul clinic al unui nou-născut cu cardiomiopatie hipertrofică diagnosticată prin EcoDopler și angiografia computerizată. Copilul a fost supus unui spectru larg de teste molecular-genetice, investigații clinice și paraclinice pentru precizarea cauzei CMH [1,2].

**Caz clinic.** Copilul M născut la un Centru de Perinatologie de nivel I în stare grav-medie. În dinamica starea generală cu agravare, copilul geme, a apărut insuficiența respiratorie și la 7 ore de viață este solicitat transferul Aviasan. La 9 ore de viață copilul este internat în IMSP IMȘIC, secția prematuri, postul de terapie intensivă.

La internare, starea generală apreciată ca gravă, copilul este molatic, manifestă hipotonie musculară, țipăt slab, geamăt. Necesită oxigenoterapie în flux liber. Pe parcurs, peste 4 ore de la internare, starea generală este cu agravare: prezintă desaturării frecvente până la 70%, în echilibrul acido-bazic – acidoză respiratorie decompensată. S-a luat decizia de a efectua laringoscopia directă cu intubarea și plasarea copilului la suport respirator VAP cu FiO<sub>2</sub> 35%.

Anamneza obstetricală: sarcina I, nașterea I, la termenul de gestație de 40 săptămâni, fetiță cu masa la naștere 2650 g, talia 48 cm, Pc 33 cm, Pt 35 cm, scor Apgar 7/8, apele fetale meconiale. Sarcina a decurs cu eminență de avort spontan, mama pe parcursul sarcinii a suportat IRA, pneumonie gravă cu febra (la 6 luni de sarcină). Din antecedente – sterilitate 3 ani. Antenatal la ultrasonografie a fost suspectată malformație cardiacă congenitală (MCC).

La examinarea paraclinică în analiza generală a sângelui - abateri de la normă nu au fost depistate, dar în analiza biochimică s-a observat creșterea nivelului de creatinină – 500, Alat - 50, Asat – 93. La internarea în secție, s-a efectuat radiografia toracică – în concluzie : pneumonie postaspiratorie, cardiomegalie, se suspectează MCC (figura 1).



Fig. 1 Examen radiologic – cardiomegalie – cardiomiopatie hipertrofică

De urgență se efectuează Echo Doppler cord: defectul septului ventricular (DSV) superior, defectul septului arterial (DSA) "Osteum primum", canal atrioventricular complet, canal arterial persistent (CAP) 1,5 mm, foramen oval patent (FOP) 3 mm, hipertenzie pulmonară (HTP) 36 mmHg. La neurosonografie - hiperecogenitate ușoară periventriculară. S-a solicitat consultația

cardiologului și se stabilește diagnosticul: MCC, canal atrio-ventricular complet cu Valva AV comună de gr II-III. HTP moderată. Insuficiență cardiacă clasa funcțională II-III după NYHA/Ross. Pneumonie postaspiratorie, evoluție acută. Insuficiență respiratorie gr II-III. Pentru concretizarea patologiei cardiace a fost efectuată angiografia prin tomografia computerizată a cordului și vaselor magistrale, care a constatat semne sugestive pentru hipertrofie moderată a ventriculului stâng și celui drept (cardiomiopatie hipertrofică), persistența ductului arterial, semne de hipertensiune pulmonară, arii de consolidare pulmonară în regiunea S2, S6, S10 pe stânga. S-a solicitat consultul geneticianului, s-a suspectat s-mul Corneliu de Lange și conform recomandărilor medicilor-geneticieni au fost efectuate testări moleculare-genetice. Screeningul metabolic extins a determinat indicatori soriți al carnitinei peste limitele intervalelor de referință: Glutaril -L-Carnitină (C5DC), Tetradecanoil -L-Carnitină (C14), Tetradecanoil - l-Carnitină (C14:1), Tetradecanoil - L- Carnitină (C14:2). Screeningul enzimatic din analiza de sânge pentru diagnosticarea maldiei Pompe - rezultat negativ. Rezultatul diagnosticului molecular (PCR/RFLP) nu a confirmat diagnoza la nivel molecular-genetic. S-a efectuat cariotiparea, rezultat: 46 XX - cariotip feminin normal.

Starea generală a copilului la 25 zile de viață rămâne neclară. Copilul continuă să fie O<sub>2</sub>-dependent, prin suport respirator VAP. Starea generală este obnubilată, persistă hipotonia musculară marcantă, stigmele de disembrioneneză devin mai proeminente, mai manifeste. Consultul repetat al neurologului a evidențiat: Leziune cerebrală hipoxico-ischemică, microcefalie secundară, hipotonie musculară (figura 2).



Fig. 2 Hipotonie musculară marcată – copilul atârână.

Pentru a răspunde la multe întrebări privind starea de sănătate a copilului, echipa de medici continuă examinările clinice și paraclinice ale pacientului. Tomografia computerizată a creierului fără contrast demonstrează date imagistice sugestive pentru atrofie cerebelară de grad pronunțat. Lărgirea pronunțată a fisurii interemisferice frontale, spațiilor subarahnoidiene, șanțurilor corticale în regiunea fronto-parieto-temporală bilateral. Dilatarea hidrocefalică triventriculară de grad moderat, comunicantă, compensată (ex-vacuo). Lărgirea moderată a cisternelor bazale. Multiple microcalcinate la nivelul nucleelor bazali (posibil postinfecție intrauterină).

La Echo Doppler repetat, la vârsta de 1 lună de viață denotă: Hipertrofia pereților VS și VD, MCC, DSV. Cardiomiopatie hipertrofică (figura 3).

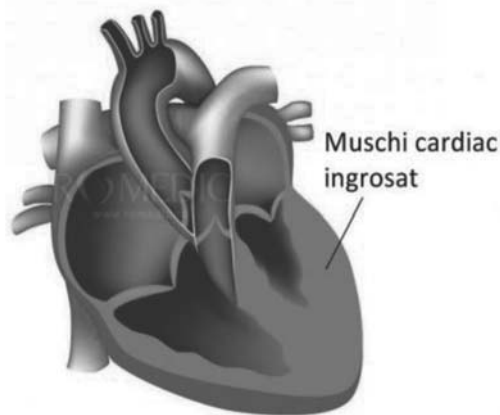


Fig. 3 Cardiomiopatie hipertrofică

În baza examenului clinic și paraclinic se stabilește diagnosticul: Cardiomiopatie hipertrofică progresantă. MCC. DSV perimembranos. IC grII-III NYHA/Ross. Stigme de disembriogeneză. Hipotonie musculară congenitală.

În vârsta de 2 luni și 2 zile copilul a decedat, toată perioada de viață copilul s-a aflat la suport respirator artificial (VAP).

La examinarea post-mortem (figura 4) se constată următoarele: Malformații congenitale multiple: MCC – DSV 0,3 mm. Angiopatie hipertrofică stenozantă intrapulmonară. Cardiomiopatie hipertrofică. Chisturi bronho-alveolare pulmonare ale lobului superior al pulmonului stâng și lobului inferior al pulmonului drept. Hemartrom fibro-cartilaginos microfocal intrapulmonar. Stigme de disembriogeneză.

**Discuții.** Incidența și manifestările clinice ale suferinței cardiovasculare secundare agresiunii hipoxice perinatale au fost apreciate diferit de diferiți autori. Astfel, ischemia miocardică secundară asfixiei neonatale a fost descrisă încă din 1972 de Rowe și Hoffman [3]. În cele mai dese cazuri copiii în perioada neonatală suferă de cardiopatie hipertrofică tranzitorie, care apare din cauza asfixiei perinatale, și consecințele căruia dispar la 6 luni de viață. Dar în cazuri

rare poate să fie CMH neonatală la nivel molecular-genetic. Una din cauzele CMH neonatale sunt mutații homozigotice sau transformări complexe heterozigotice în gena MYBPC3, care codifică proteina C legată de miozina cardiacă. Patologia dată evoluează rapid în insuficiență cardiacă sistolică, care duce, în la rândul său, la deces în primul an de viață. În cardiopatii hipertrofice de nivel molecular unica soluție este transplantul cardiac, ce nu este posibil în majoritatea cazurilor. Oameni de știință continuă studiile și caută metode de terapie genică, care ar putea deveni o opțiune realistă în tratamentul CMH neonatală severă [4].

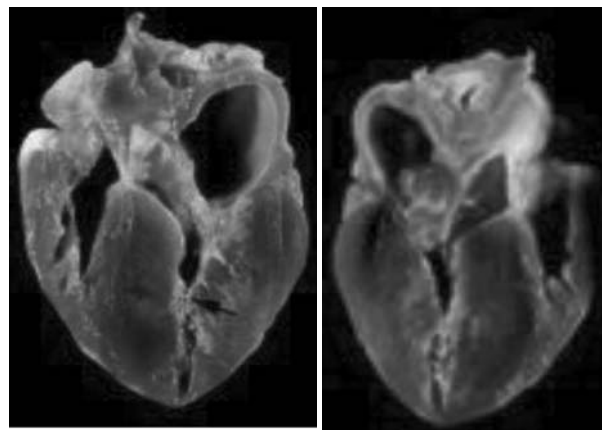


Fig. 4. Cardiomiopatie hipertrofică – examen patomorfologic (din 2 proiecții).

CMH în multe cazuri este asociată cu diferite sindroame genetice, ca de exemplu sindromul Noonan (20%), boala Pompe, în cadrul sindromului Corneliu de Lange [5,6]. Asocierea la copilul prezentat a CMH cu stigme de disembriogeneză, hipotonie musculară erau în favoarea unui sindrom genetic, sau modificării la nivel molecular. Rezultatele diagnosticului molecular (PCR/RFLP) nu au confirmat modificări la nivel molecular-genetic, analiza sângelui enzimatică pentru diagnosticul maladiei Pompe la fel a fost negativă. Dar, în pofida rezultatelor negative obținute, noi nu putem exclude la pacientul prezentat o patologie genetică, sau modificări la nivel molecular genetic, din motiv că au fost efectuate testări limitate, în posibilitatea republicii noastre.

#### Concluzii

1. Având în vedere date obiective ale pacientei, examinările clinice și paraclinice, noi putem presupune că cardiopatia hipertrofică este de origine molecular-genetică, dar nu cea tranzitorie, deoarece timp de două luni nu a regresat în dinamică, ba invers a progresat vadt. Astfel, echipa de medici poate presupune că copil a suferit de un sindrom genetic, care, cu părere de rău, nu a fost posibil de diagnosticat la nivel național a sindromului genetic.

2. Stigmele de disembriogeneză, malformațiile congenitale ale copilului sunt în favoare anomaliei

cromozomiale. Pentru astfel de cupluri sunt recomandate examinări genetice înainte de a concepe o altă sarcină.

#### **Bibliografie:**

1. Moser-Bracher A, Meinhold A, Hug M.I, Caduff R. Severe neonatal hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Swiss Society of Neonatology, 2013

2. Perry M.Elliott, Aris Anastasakis, Martin Borgreffe et al. Traducere Oana Soare Ința, Luiza MariaTopliceanu, Oana Matei, Mihai Lazar. Ghidul ESC 2014 pentru diagnosticul și tratamentul cardiomiopatiei hipertrofice.

3. Russu Georgiana. Cardiomiopatia hipertrofică tranzitorie a nou-născutului. Revista Română de Pediatrie - nr 1, an 2012. p.36-32

4. Mearini G., Stimpel D., Geertz B. et al. Mybpc3 gene therapy for neonatal cardiomyopathy enables long-term, disease prevention in mice. Nat commun, 2014 dec 2; 5:55 p.15

5. Antonio Sanchez Andres, Ana Moriano Gutierrez, Jose Ignacio Carrasco Moreno. Prenatal hypertrophic cardiomyopathy and neonatal Noonan syndrome. An association to remember. Rev esp cardiol 2011, 64 537-8 vol. 64 num 06

6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>

© Larisa Crivceascaia, Liudmila Pinzari, Rodica Cazacu

Larisa Crivceascaia<sup>2</sup>, Liudmila Pinzari<sup>1</sup>, Rodica Cazacu<sup>2</sup>

#### **DIABET ZAHARAT NEONATAL**

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

#### **SUMMARY**

#### **NEONATAL DIABETES MELLITUS**

*Neonatal diabetes mellitus is a form of non-immune diabetes. Significant symptoms of neonatal diabetes include hyperglycemia, intrauterine growth retardation, dehydration, and rarely ketoacidosis. There are two types of neonatal diabetes mellitus – transient and permanent. Hyperglycemia is significantly severe and is accompanied by low or undetectable levels of insulin and C-peptide. Because the clinical picture is similar to sepsis, the diagnosis of neonatal diabetes is difficult. Hyperglycemia in neonatal diabetes is typical of diabetes, attended by polyuria and polydipsia. Hyperglycemia can also progress to ketoacidosis, more often in the case of permanent neonatal diabetes than in transient neonatal diabetes.*

**Întroducere.** Diabetul zaharat neonatal (DZN) este o afecțiune metabolică rară (1: 300.000-400.000 nou-născuți), cu evoluție severă, caracterizată prin hiperglicemie marcată și un nivel scăzut de insulină [1, 2]. Clinic, diabetul neonatal este împărțit în două grupe: DZN tranzitoriu (DZNT) și DZN permanent (DZNP). Simptomele clinice ale diabetului neonatal tranzitoriu dispar până la vârsta de 12 săptămâni de viață, acești copii nu necesită tratament de durată, deși probabilitatea de a dezvolta în copilărie diabet zaharat tip 1 este mare, aproximativ 50%. DZNP este mai puțin frecvent și este caracterizat prin hiperglicemie precoce, doar că, spre deosebire de DZNT, nu are perioadă de remisiune și necesită tratament cu insulină pe tot parcursul vieții. Copilul poate moșteni boala atât de la mamă cât și de la tată, transmiterea poate fi autozo-

mal recesivă sau autozomal dominantă. Pentru majoritatea pacienților cu diabet zaharat neonatal tranzitor este caracteristică prezența genei ZAC HYMAI și 6Q cromozom (B). Cele mai multe dintre cazurile descrise de SNSD asociat cu mutații ale genei care codifică subunitatea KCNJ11 canalul ATP-potasiu (Quatre) în &beta - celule ale pancreasului. Deschiderea canalului inhibă secreția de insulină. Inactivarea mutației genelor care codifică ambele SUR1 (ABCC8) și Kir 6.2 subunitatea (KCNJ11) reține canalul închis, care este cauza secreției necontrolate a insulinei, având ca rezultat hiperinsulinismul congenital. Se presupune că activarea mutațiilor acestor gene va organiza Quatre-canal deschis, care va duce la diabet zaharat neonatal permanent. Manifestările clinice ale diabetului zaharat neonatal sunt diverse și includ un șir de semne

și simptome specifice: retardul de dezvoltare intrauterină, poliurie, polidipsie, deshidratarea de diferit grad, hiper- sau hipoglicemie, și rareori cetoacidoză [3, 4, 5 - 13].

**Caz clinic.** Copil născut în maternitatea Tiraspol pe data de 08.02.2018 ora 11<sup>00</sup>, din S III, N II, TG – 35-36 săptăm. Fetiță cu m = 1650 g, talia = 41 cm, Pc = 30 cm, Pt = 24 cm, scor Apgar 7/7p. Conform curbelor de dezvoltare, greutatea și talia sînt clasate sub percentila 5 iar Pc sub percentila 10.

Anamneza obstetricală agravată: iminență de avort spontan în II-lea trimestru de sarcină.

La a 5-a zi de viață copilul prezintă hipotrofie severă, sindrom anemic, hiperbilirubinemie. De pe 14.02.18 (a 7 zi de viață) hiperglicemie - glucoza se menține 17,4; 13,0; 14,3 mmol/l.

La a 20-a zi de viață a fost solicitat transferul pe linia AVIASAN din Tiraspol în IMSP IMȘIC, secția prematuri, postul de terapie intensivă. La internarea starea generală a copilului gravă, țipăt emoțional.

Tegumentele palide, icterice, Kramer II, mucoasele curate, tegumentele uscate, cu semne de deshidratare. Reflexele neonatale diminuate, hipotonus muscular. Auscultativ, murmur pueril, raluri absente, FR = 49/min. Zgomotele cardiace ritmice, sonore, suflu cardiac prezent. FCC=155/min, SaO<sub>2</sub> = 92%. Prezintă edeme la membrele inferioare. Datele antropometrice la internare în secție: m = 1637 g, talia = 44 cm, Pc = 30 cm, Pt = 27 cm, Pa = 24 cm. Pe parcursul a 20 zile de viață copilul este chiar cu pierdere în greutate, deci postnatal – malnutriție dobândită.

**Diagnostic la transfer: Diabet zaharat neonatal? Retard sever în dezvoltarea intrauterină. MCC. DSA. PCF.**

**Monitoringul clinic.** S-a efectuat monitoringul glicemiei înainte de fiecare alimentare pe parcursul perioadei de aflare în secție pentru a fi posibilă efectuarea corectiei hiperglicemiei prin administrarea de insulină Actrapid. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Monitoringul glicemiei

Ora	28.02.18		04.03.18			13.03.18			21.03.18		
	Glicemia	Insulina	Ora	Glicemia	Insulina	Ora	Glicemia	Insulina	Ora	Glicemia	Insulina
13:30	10,7		06:00	19,6	0,1	09:00	9,5		12:00	2,9	
16:30	12		12:00	21,7	0,2	15:00	14	0,1	15:00	17,6	0,1
18:00	14	0,02	14:00	15,8		18:00	14,1	0,05	18:00	22	0,1
23:00	2,6		18:00	7,8		21:00	16,5	0,1	21:00	8,2	0,1
02:00	5,9		21:00	14,5		00:00	8,7		00:00	5	
06:00	8,1		00:00	18,8	0,1	03:00	15,4	0,1	06:00	18	0,2



Fig. 1 Glucometru

Monitoringul glicemiei a fost efectuat cu ajutorul glucometrului, fig. 1

**Investigațiile de laborator** - hemoleucograma: Hb 153 g/l; Er  $4,9 \times 10^{12}$  /l; Ht 0,47%; Tromb  $280,0 \times 10^9$  /l; L  $6,3 \times 10^9$  /l; mielocite 4%; metamielocite 3%; neseg 12%; segm 31%; limf 43%; monocite 7; ANC 3150; i/t 0,2; timp de coag –  $2^{05} - 2^{15}$  => reprezintă devierea formulei spre celule tinere, monitoringul hemoleuco-

gramei în dinamică.

Echilibrul acidobazic (EAB): pH = 7,44; pCO<sub>2</sub> = 30,2; pO<sub>2</sub> = 85,4; BE = -3,0; HCO<sub>3</sub> = 22,8 - EAB compensat.

Analiza biochimică a sîngelui: albumină 37,8; Bi.tot. 298,6; Bi.dir. 18,0; Bi.ind. 280,6; Alat 39,8; Asat 37,4 - hiperbilirubinemie cu probele ficatului în limitele normei. Ionograma: K<sup>+</sup> 5,28; Na<sup>+</sup> 131,7; Ca<sup>2+</sup> 2,25; PCR – negativă; glucoza 10,7 mmol/l; ureea 4,01; creatinina 89,7; proteina generală 41,7 – în limitele normei.

Analiza urinei: glucoza – rezultat pozitiv; corpi cetonici – negativ.

**Investigații instrumentale:**

Ecocardiografia – MCC. DSA „OS” – 7,4 mm; CAP – 1,4 mm; HPP = 33 mmHg. Neurosonografia: imaturitate. Radiografia cutiei toracice/abdominale: Pulmonii aerați. Desen pulmonar ușor intensificat. Opacități nu sunt. Cordul – normal. Abdomenul – aerocolie.

02.03.18 – Ultrasonografia organelor interne – Concluzie: Fără particularități. Formațiuni și lichid liber în abdomen nu se depistează.

S-a solicitat **consultația specialiștilor de profil.**

**1. Cardiolog** – D/s: MCC. Defectul septului atrial osteum secundum. Hipertensiune pulmonară. S-a re-

comandat: Captopril 1 mg/kg/24 ore divizat în 3 prize și Verospiron 1 mg/kg/zi.

**2. Endocrinolog** – D/s: Diabet zaharat neonatal. Se recomandă monitorizarea glicemiei la 1-2 ore preprandial; dozarea HbA1c, insulinei serică; și administrarea de insulină – Actrapid subcutanat câte 0,05 UI la 6 ore sub controlul glicemiei.

**3. Consultația gastrologului** -. Luând în considerație că la copil se suspectează DZN, dar el este frecvent asociat cu Mucoviscidoza (copilul prezintă scaun cu mucozități, culoare galben deschis, miros specific) și luând în calcul greutatea mică a copilului (1600 g) testul sudorii este imposibil de efectuat. Din aceste considerente pentru a exclude Mucoviscidoza se recomandă de efectuat: - elastaza pancreatică din masele fecale; coprograma; alimentatia de fortifiat cu Alfare; consult repetat.

06.03.18 Rezultat: insulina glucozilată – 6,04 uIU/ml (normal 2-29,1); HbA1c – 5,7% (normal 4-6%). Consult repetat endocrinolog - nu se exclude DZN.

Rezultat - elastaza pancreatică < 15 (brusc redusă). Consult repetat gastrolog - luând în considerare că elastaza pancreatică este brusc redusă, nivelul de insulină glicozilată 6,04 și HbA1c 5,7%, oscilații ale glicemiei pe parcursul zilei, se recomandă tomografia computerizată abdominală și consultația geneticianului pentru a exclude glicogenoza. Monitoring al EAB și lactatului din sânge, de asemenea a fost indicată investigarea hormonilor glanei tiroidiene ( $T_3$ ,  $T_4$ , TSH) și nivelului de cortizol. Se recomandă terapia cu fermenți. D/s: Afecțarea pancreasului de origine neclară. Mucoviscidoză?

**Consultația geneticianului** – vârsta copilului 1 lună 1 săptămână. Anamneza ereditară agravată: pe linia tatei copilului sunt rude care suferă de mucoviscidoză (în r-l Râșcani sunt 3 familii cu numele C. cu mucoviscidoză confirmată prin mutația A F508). Concluzie: Mucoviscidoză (fibroză chistică) cu insuficiență pancreatică? Se recomandă de efectuat AND la gena CFTR; se indică copilului fermentoterapie cu creon (până la 20000 UI lipază/zi și control în dinamică după primirea rezultatelor AND-diagnosticului.

21.03.2018 rezultatul testării genetice la mucoviscidoză – negativ.

21.03.18 s-a efectuat tomografia computerizată abdominală, Concluzie: Pe seria de secțiuni tomografice, efectuate în faze native și după contrastare intravenoasă faza arterială venoasă și cea excretorie, cu reconstrucții MPR, MIP, VRT și 3D se evaluează date imagistice pentru agenezie de pancreas, semne de agenezie a vezicii biliare, polisplenie.

Copilul a fost transferat în secția de endocrinologie (la vârsta de 2 luni) pentru a stabili doza de insulină și tipul de insulină care va fi administrat copilului în continuare după externarea la domiciliu.

**Diagnostic definitiv: DZN neonatal pe fond de hipoplazie (agenezie) a pancreasului cu insuficiență exo- și endocrină, evoluție gravă. Dezechilibru**

**alimentar cu hiperglicemii. Dezechilibru alimentar. Malnutriție proteico-calorică dobândită. Fibroză chistică cu alte manifestări. Retard în dezvoltarea intrauterină. Persistența circulației fetale. Icter neonatal asociat nașterii înainte de termen. Copil născut înainte de termen.**

**Discuții.** Diabetul zaharat neonatal este o afecțiune metabolică rară (1: 300.000-400.000 nou-născuți), cu evoluție severă, caracterizat prin hiperglicemie marcată și un nivel scăzut de insulină, ca și în cazul nostru glicemia atinge cifre înalte 20-27 mmol/l. Tabloul clinic decurge cu deshidratare, dar în acest caz copilul timp de 3 săptămâni nu a avut adaos ponderal. Pentru diagnosticarea cauzei și tipului de DZ sau efectuat un șir de investigații de laborator, instrumentale și genetice, în urma căror s-a determinat că patologia la copilul dat este cauzată de agenezia pancreasului.

**Concluzie.** Prognosticul copilului este rezervat, din cauza ageneziei de pancreas, iar pentru o viață cât mai calitativă va necesita administrarea permanentă de insulină.

#### Bibliografie.

1. [https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-2-12]
2. Kanakatti Shankar R, Pihoker C, Dolan LM, et al. Permanent neonatal diabetes mellitus: prevalence and genetic diagnosis in the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatric Diabetes*. 2013;14(3):174-180
3. Woolley SL, Saranga S. Neonatal diabetes mellitus: A rare but important diagnosis in the critically ill infant. *Eur J Emerg Med*. 2006;13(6):349-351.
4. Babenko AP, Polak M, Cavé H, et al. Activating mutations in the ABCC8 gene in neonatal diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2006;355(5):456-466.
5. Lee JH, Tsai WY, Chou HC, Tung YC, Hsieh WS. Permanent neonatal diabetes mellitus manifesting as diabetic ketoacidosis. *J Formos Med Assoc*. 2003;102(12):883-886.
6. "Diabetes symptoms: When diabetes symptoms are a concern". Mayo Clinic. Retrieved 2017-11-07.
7. "Dehydration & Diabetes - Symptoms, Causes and Treatment". Retrieved 2017-11-07.
8. "Diabetic ketoacidosis Symptoms - Mayo Clinic". www.mayoclinic.org. Retrieved 2017-11-07.
9. "TUGR Causes, Diagnosis, Complications, Treatment, and More". WebMD. Retrieved 2017-11-07.
10. "Hyperglycemia (High Blood Glucose)". American Diabetes Association. Retrieved 2017-11-07.
11. "Hypoglycemia (Low Blood Glucose)". American Diabetes Association. Retrieved 2017-11-07.
12. "Monogenic Forms of Diabetes | NIDDK". National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Retrieved 2017-11-07.
13. "Intrauterine growth restriction: MedlinePlus Medical Encyclopedia". medlineplus.gov. Retrieved 2017-11-07.

Liudmila Pînzari<sup>1</sup>, Elena Brăilă<sup>1</sup>, Ana Borisova<sup>2</sup>  
**HIPOTONIA MUSCULARĂ CONGENITALĂ**

<sup>1</sup>IMSP Institutul Mamei și Copilului

<sup>2</sup>Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

CONGENITAL MUSCULAR HYPOTONIA.

*Congenital muscular hypotonia is a state of low muscle tone, often involving reduced muscle strength.*

*Hypotonia is not a specific medical disorder, but a potential manifestation of many different diseases and disorders that affect motor nerve controlled by the brain or muscle strength. Recognizing hypotonia, even in early infancy, is usually relatively straightforward, but diagnosing the underlying cause can be difficult and often unsuccessful [1, 2].*

*The long-term effects of hypotonia on child development and later life depend primarily on the severity of the muscle weakness and the nature of the cause [4].*

**Întroducere.** Hipotonia musculară se caracterizează prin tonus muscular brusc redus, adică gradul de tensiune și rezistență musculară mică cu implicarea forței musculare reduse.

Hipotonia musculară este o manifestare potențială a mai multor patologii care afectează controlul nervilor motori de către creier sau forța musculară, însă nu reprezintă o afecțiune medicală specifică. Aprecierea hipotoniei musculare în perioada neonatală este adesea relativ simplă, dar diagnosticarea cauzei subiacente poate fi dificilă și chiar deseori imposibilă [1, 2].

Efectele pe termen lung ale hipotoniei musculare au impact nefavorabil în dezvoltarea copilului și a evoluției sale în maturitate, depinzând prioritar de severitatea hipotoniei și de natura cauzei [4].

Etiologia hipotoniei musculare congenitale este foarte vastă, fiind implicate peste 50 de maladii, repartizate în 2 grupe mari și anume afecțiuni genetice și anomalii de dezvoltare [3].

Abilitățile motorii sunt susceptibile la un copil cu hipotonie musculară. Acestea pot fi împărțite în 2 categorii mari: abilități motorii grosiere și abilități motorii fine, ambele fiind afectate de această afecțiune [5].

Examenul imagistic CT, RMN, EEG, EMG sunt pe primul loc, însă standardul de aur rămâne a fi cariotiparea, teste genetice a anumitor gene, iar pentru a diferenția dacă este afectare centrală sau periferică locul de frunte îi revine totuși până în prezent biopsiei musculare sau nervoase [2, 4].

Institutul Național al Afecțiunilor Neurologice și Atacului Cerebral susține importanța exercițiilor fizice în îmbunătățirea controlului motor și a forței organismului per ansamblu. În cazul pacienților cu hipotonie, kinetoterapia și fizioterapia rămân a fi cruciale pentru menținerea stabilității postural statice și dinamice, capacități alterate de hipotonie [5].

În prezent, nu există un tratament pentru cele mai multe din cauzele hipotoniei musculare, iar manifestările obiective se pot menține pe termen lung. Prognosticul oricărui caz de hipotonie depinde de natura afecțiunii subiacente [3].

Hipotonia musculară cu afectare la nivel central produsă de disfuncția cerebelului sau a neuronilor motori poate avea un final fatal [3]. Hipotonia poate reprezenta semnul pentru multe boli sistemice și boli ale sistemului nervos.

Lucrarea de față prezintă o abordare practică a hipotoniei în perioada neonatală. Prezentăm aici elementele cheie din istoria evoluției manifestărilor clinice și dezvoltării fizice a unui copil cu hipotonie musculară congenitală tratat în clinica IMȘC.

**Cazul clinic.** Copil de sex feminin, născută din S 2, N 2, la 33 săptămâni de gestație de la mamă neexaminată. Masa la naștere 3000 g, H – 49 cm, Pc - 32 cm, Pt - 33 cm, scor Apgar 7/8 puncte.

După naștere copilul s-a aflat la O<sub>2</sub> în flux liber. La 15 ore de viață copilul manifestă apnee repetate care au fost urmate de convulsii. La 22 ore de viață copilul transferat pe linia Aviasan în secția Prematuri la postul de terapie intensivă.

La internare starea generală gravă, conștiința obnubilată, țipăt slab, poziția în pătuc de broscuță, prezentă hipotonie musculară, activitatea motorie scăzută, reflexele neonatale reduse, FA 1,0x1,0 cm deschisă, normotensivă. Tegumentele eritematoase, păstoase. La internare a manifestat apnee, s-a indicat metilxantine, s-a aplicat O<sub>2</sub> în flux liber. Auscultativ, în pulmonii respirație ușor diminuată, zgomotele cardiace ritmice, clare, se determină suflu sistolic. Abdomenul moale. Fica +2 cm de la rebord, splina se palpează la rebordul costal. Obiectiv copilul prezintă stigmat de dezembriogeneză manifestate prin urechi jos înserate, gât scurt,



membre disproporționale, distanța interoculară scurtată, artrogripoză. Diagnosticul la internare: Anomalie de dezvoltare a sistemului osos. Artrogripoză. Pneumonie congenitală. Nou-născut înainte de termen. Copil mare pentru vârsta de gestație. Apneea prematurului.

S-a inițiat terapia standard : NFL 60 ml/kg, PEV 30 ml/kg și AE 30 ml/kg prin sonda gastrică. Antibioterapia de start: ampicilini 100 mg/kg/12 h, analeptic respirator Sol. Cofeină 20% - 5 mg/kg/24 ore.

La a 7-a zi de viață copilul este transferat la postul comun în salon cu mama pentru continuarea tratamentului și îngrijiri.

Pe parcurs copilul a fost consultat de neurologi. Concluzia: Malformații congenitale multiple. Aberații cromozomiale. Convulsii neonatale. S-a recomandat de efectuat consultația geneticianului, oftalmologului, endocrinologului, ionograma, EEG, testul la TORCH infecții.

Rezultatul investigațiilor efectuate, concluzii: EEG activitate epileptoidă pe traseu nu s-a depistat.

Consultația geneticianului: s-a recomandat de efectuat cariotiparea (rezultat - cariotip normal).

Rezultatul testului la TORCH infecții: CMV IgM - negativ, CMV IgG - pozitiv (0,608), Toxoplasma IgM - negativ, Toxoplasma IgG - negativ.

La a 18-a zi de viață copilul manifestă apnee profundă însoțită de cianoză generalizată, hipotonie generală, areflexie. Copilul este transferat din nou la postul de terapie intensivă, intubat și plasat la suport respirator VAP.

S-a suspectat pneumonie postaspiratorie. S-a efectuat Rg cutiei toracice – opacifieri nu s-au determinat.

Pe perioada (de la 18 zi de viață) aflării la postul de terapie intensivă copilul s-a aflat la suport respirator VAP, respirații de sine stătătoare absente, prezintă atonie, areflexie, turgorul pielii diminuat.

S-au efectuat investigații și consultații suplimentare. Consultația endocrinologului: suspexie la hipotireoză, s-a recomandat de efectuat TSH [1, 2], T4 [9, 1], T3 [1] - toate fiind în limitele normei. EEG repetat activitate epileptoidă pe traseu nu s-a depistat (fig. 1).

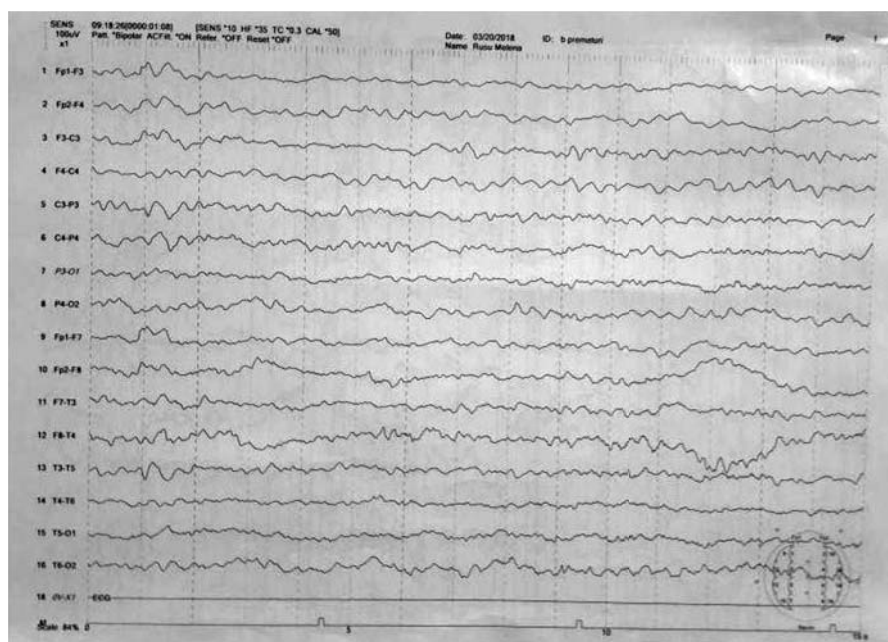


Fig. 1. Rezultatul electroencefalografiei – fără patologie.

Tomografia computerizată: date imagistice sugesive pentru modificări în cadrul encefalopatiei hipoxico-ischemice perinatale. Hiperdensitatea sinusurilor venoase, lărgirea moderată a spațiilor lichidiene cefalorahidiene intra- și extraaxiale. Control imagistic în dinamică (fig. 2)

S-a efectuat electromiografia – rezultat: dereglări de activitate bioelectrică. Hipotonie musculară pronunțată (fig. 3).

Examenul de laborator: lactatdehidrogenaza (LDH) – 776 (nivel sporit), creatinfosfochinaza – 229 (norma).

La a 28 zi de viață s-a efectuat consultul repetat

al neurologului. În urma examinărilor efectuate și a aprecierii stării copilului s-a suspectat diagnosticul de Amiotrofie spinală, hipotrofie musculară.

Pe parcurs, copilul este încă dependent de suportul respirator VAP cu valori de FiO<sub>2</sub> de la 21% până la 40%. Timp de 6 zile copilul s-a aflat la suport respirator CPAP prin VAP, ulterior, copilul prezentând desaturării până la 45% s-a aflat la VAP cu FiO<sub>2</sub> 40%. Pe parcurs starea copilului grav - stabilă, parametrii FiO<sub>2</sub> s-au micșorat până la 21%. De la vârsta de 1 lună și 13 zile până la 1 lună și 16 zile, starea generală a copilului a fost stabilă, fără desaturării și crize de bradicardie cu cianoză. S-a luat decizia de a plasa copilul la suport

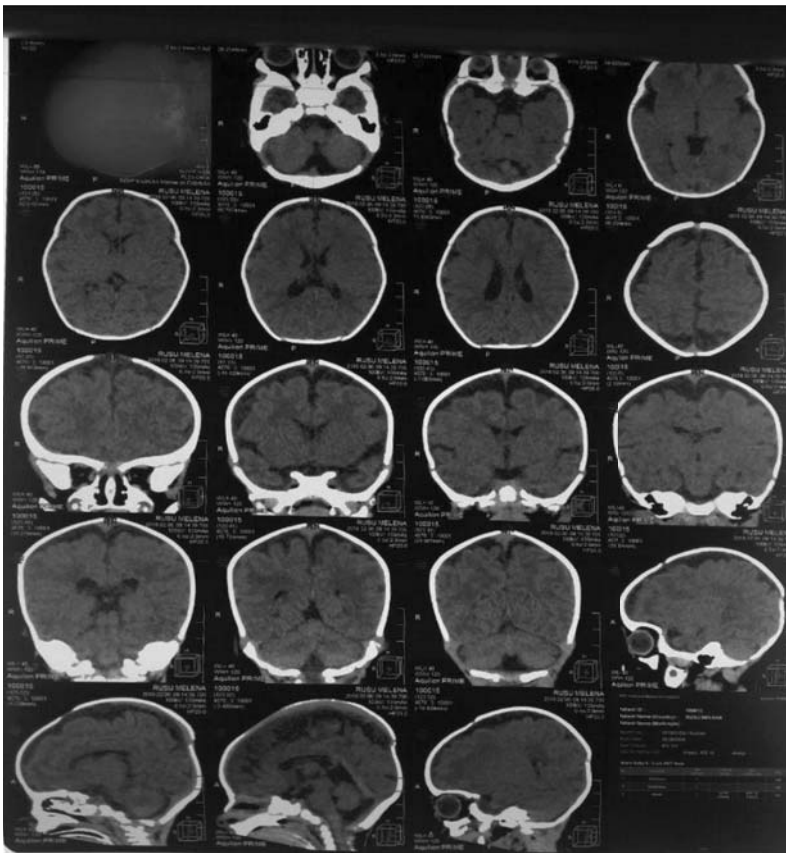


Fig. 2. Rezultatele tomografiei computerizate

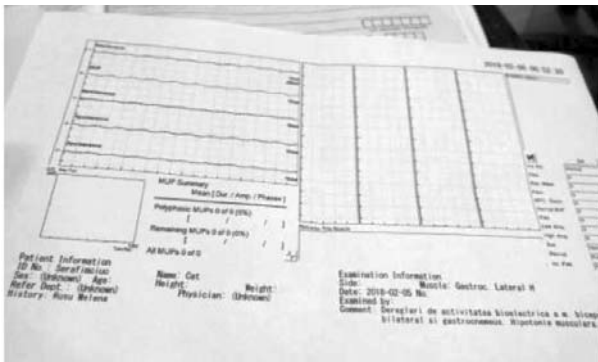


Fig. 3. Rezultatele electromiografiei

respirator NCPAP cu  $FiO_2$  21%. După scoaterea de la VAP și plasarea la NCPAP starea generală a copilului stabile,  $SaO_2$  92-94%. La 1 lună și 18 zile copilul a fost sistat de la suport respirator NCPAP, desaturării nu a manifestat. La vârsta de 1 lună și 25 zile, starea copilului cu ameliorare,  $O_2$  independent, hipotonus muscular.

Pe perioada când copilul s-a aflat în secție a primit tratament antibacterian, cura lungă cu dexametazon pentru tratamentul displaziei bronhopulmonare, cu scop neuroleptic - Luminal 10 mg/kg/24 ore.

La vârsta de 2 luni și 7 zile copilul a fost externat la domiciliu cu diagnoza: Hipotonie musculară congenitală. Pneumonie congenitală. Convulsii neonata-

le. Hipoglicemie neonatală tranzitorie. Copil născut înainte de termen. Hernie abdominală. Apneea prematurului. Artrogripoză congenitală.

**Discuții.** Termenul „hipotonia congenitală”, a fost utilizat istoric ca diagnostic pentru sugari care au fost hipotonici în absența altor semne și simptome și care au avut tonus normal în copilărie [6].

Incidența hipotoniei congenitale rămâne nedeterminată, deoarece se include ca simptom în mai multe maladii. O statistică arată că 8 din 10 copii nou-născuți bolnavi prezintă hipotonie musculară [9]. În urma studiului efectuat de către Dr Roger Henderson, în noiembrie 2015 s-a constatat că aproximativ 30% copii nou-născuți cu hipotonie musculară au istoric familial agravat [10].

Mai multe tulburări congenitale caracterizate prin hipotonie au atât origini centrale cât și periferice. Unii sugari pot avea hipotonie „tranzitorie”, de exemplu cei născuți prematuri, [13] cei cu expunere prenatală la medicamente, [14] sau cei cu boli infecțioase acute [8].

Potrivit lui Aydinli și colab., primul obiectiv în evaluarea unui copil cu hipotonie este de a determina dacă cauza principală este centrală sau periferică [18].

Sugarii cu hipotonie provoacă dificultăți pentru medici, deoarece hipotonia poate reprezenta semnul prezent al condițiilor atât benigne, cât și grave. La prima vedere, amploarea diagnosticului diferențial, raritatea bolilor asociate și progresul continuu al diagnosticării și al gestionării pot părea copleșitoare.

Detaliile privind sarcina, nașterea și perioada postnatală sunt importante - o naștere prematură; toxoplasmoza, alte infecții, rubeola, infecția cu citomegalovirus și herpes simplex; convulsii neonatale; consumul de droguri și alcool; sau alte simptome pre- sau postnatale sunt factorii care măresc probabilitatea disfuncției sistemului nervos central (CNS) ca etiologie care stă la baza tonusului scăzut [7, 8].

**Concluzii.** Hipotonia neonatală este o problemă comună în unitatea de terapie intensivă neonatală. Diagnosticul genetic diferențial este larg, cuprinzând distrofii musculare primare, anomalii cromozomiale, neuropatii și erori de metabolizare înnăscute. Recunoașterea hipotoniei este relativ simplă, dar determinarea cauzei poate fi dificilă. Este important ca neonatologul să aibă o abordare organizată a evaluării hipotoniei neonatale. Examinarea fizică și istoricul, alături de testele de bază de laborator și ajutorul imagistic în diagnosticul diferențial. Identificarea cauzei este esențială pentru determinarea prognosticului, a

morbidității asociate și a riscului de recurență. Modalitatea terapeutică predominantă este terapia fizică, ocupațională, vorbire / hrănire și terapia respiratorie.

#### **Bibliografie**

1. Hypotonia,, Medline Plus Medical Encyclopedia.
2. Sarah Beger „Central Hypotonia Retrieved, April 2017
3. O,Sulliman SB. Strategies to Improve Motor Function. Genetics Home Reference. 2013
4. The Bening Hypotonia SITE, 2007
- 5.Martin K.,Inman A.,Dening K.,Gumbel R.,Voelker L 2005 „Characteristics of hypotonia in children: a consensus opinion of pediatric occupational and physical therapists „Pediatric Physical Therapy.
6. Thompson CE. Benign congenital hypotonia is not a diagnosis. Dev Med Child Neurol. 2002;44:283–4. [PubMed]
7. Darras BT. Neuromuscular disorders in the newborn. Clin Perinatol. 1997; 24:827–44. [PubMed]
8. Dubowitz V. The floppy infant syndrome. In: Dubowitz V, editor. Muscle Disorders in Childhood. 2nd edn. London: WB Saunders Company; 1995. pp. 457–72.
9. Simpoziu Nr 22 din Rusia «Sindromul de hipotonia musculara la copii nou nascuti» <http://www.mif-ua.com/education/symposium/sindrom-myshechnoj-gipotonii-u-novorozhdennyh-i-detej-rannego-vozrasta>
10. <https://patient.info/doctor/benign-congenital-hypotonia>

© Liudmila Pinzari, Victoria Prisacaru, Elena Braila

Liudmila Pinzari, Victoria Prisacaru, Elena Braila  
**MENINGOCOCCEMIA LA COPIL DE VÂRSTA NEONATALĂ**  
*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

#### **SUMMARY**

#### **MENINGOCOCCEMIA TO CHILD OF NEONATAL PERIOD**

#### **Keywords: Meningococemia, Meningitis, Neonate, Septicemia**

*Meningococcal meningitis is a rare infection in the first 4 weeks of life. The outcome of meningococcal disease can be fatal and depends on the innate immune system, age, serogroups, pre-existing antibodies, and other unknown host factors. The presentation of NMM differs from that in children and adolescents and may present with fever, poor feeding, decreased activity, seizures, altered consciousness, respiratory distress, or rash. Prompt identification and initiation of antibiotics is critical to survival.*

**Întroducere.** Cu toate că incidența meningitei meningococice în primii 2 ani de viață este mare, în primele 4 săptămâni MNG este o patologie foarte rar întâlnită. Agentul cauzal este *Neisseria meningitidis*, un diplococ gram-negativ, aerob, situat intra- și extracelular (figura 1).

Există 13 serogrupuri de *Neisseria meningitidis* cu șase serogrupuri (A, B, C, W, X și Y), în cazul infecției neonatale, mai des fiind implicate serogrupurile B, C, Y. Conform datelor literaturii de specialitate, cauza posibilă a MNM este trecerea pasivă prin placentă a anticorpilor de la mamă la făt.

Sursa naturală de infecție este nazofaringele, calea de transmitere a infecției este aeriană și se

caracterizează prin schimbări locale la nivelul mucoasei nazofaringelui, ulterior cu generalizare și evoluție în septicemie meningococică (meningococemie) și inflamația meningelui (meningita meningococică).

Evoluția bolii variază de la febră ușoară până la șoc septic, fiind însoțită de purpură fulminantă (erupții tipice pentru meningococemie), convulsii, refuzul alimentației, comă și deces. Rata MNM în SUA este de 0.8-1.3/100.000 de locuitori. În Republica Moldova, cazuri de meningită meningococică neonatală nu au fost înregistrate până în prezent.

Diagnosticul MNM depinde de o examinare clinică minuțioasă și de confirmare microbiologică a bolii, prin izolarea meningococului din LCR și/sau sânge.

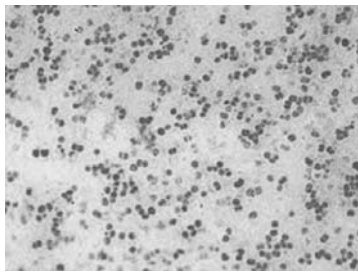
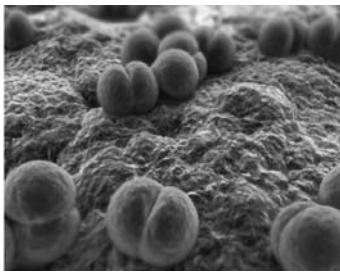
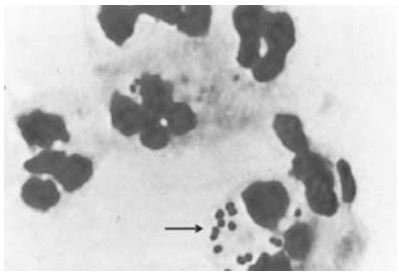
		
<p>Cultura de <i>Neisseria meningitidis</i> colorat după Gram</p>	<p>Imaginea <i>Neisseriei meningitidis</i> la microscopul electronic</p>	<p>Diplococi gram-negativi intracelulari și leucocite în CSF de la un pacient cu meningită meningococică. Săgeata indică diplococi în proximitate și în interiorul leucocitelor.</p>

Fig. 1 *Neisseria meningitidis*

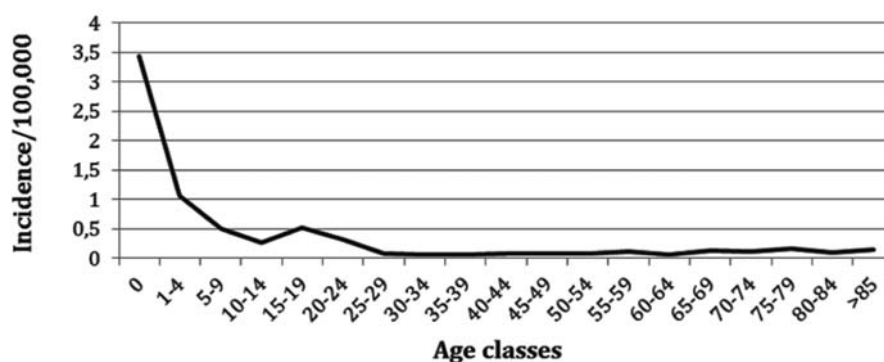


Fig. 2. Incidența meningitei meningococice în Italia, anii 2007-2012

În 1916, savantul Henry Koplik a raportat primul caz de meningită meningococică neonatală la un copil în vârstă de 3 zile, care s-a născut după o perioadă prelungită de travaliu. Copilul a supraviețuit, dar mai târziu a dezvoltat hidrocefalie. Tot în acest an au mai fost descrise 48 de cazuri de MNM. În figura 2 după datele literaturii este redată incidența meningitei meningococice din Italia, anii 2007-2012.

**Caz clinic.** Copil de sex feminin, născut din sarcina IV, nașterea IV, la termenul de gestație de 39 săptămâni. Datele antropometrice la naștere: m = 3.412 g, H = 50 cm, Pc = 32 cm. Scor Apgar 8/8 puncte. Nașterea a decurs fără particularități. Anamneza obstetricală: colpită candidoasă. La a 3-a zi de viață copilul a fost externat la domiciliu în stare satisfăcătoare.

La a 8-a zi de viață starea copilului cu agravare, refuza alimentația, a devenit capricios, temperatura - 37,4°C, apoi peste 3 ore manifesta febră 39,2°C, iar pe față i-au apărut erupții hemoragice. Mama a solicitat ambulanța și copilul a fost internat în spitalul raional. Timp de 2 ore de la internare erupțiile s-au răspândit fulminant pe tot corpul (membre, fese și torace). Se suspectă infecția meningococică, s-a administrat o doză unică de cloramfenicol 50 mg/kg/zi și a fost solicitat serviciul Aviasan.

La a 9-a zi de viață, la 11 ore de la debutul maladiei

copilul se transferă la IMSP IMsIC, secția Prematuri, postul de terapie intensivă.

La internare starea generală foarte gravă, prezintă geamă, cianoză periorală, O2 independent. **Obiectiv:** tegumentele surii, marmorate, pe tot corpul peteșii hemoragice, roșii-bordo, de diferite dimensiuni, proeminente la palpare și nu dispăreau la apăsare. De asemenea au fost evidențiate erupții la nivelul mucoasei cavității bucale și mucoasei organelor genitale. **Statutul neurologic:** conștiința clară, activitatea motorie scăzută, hipotonie musculară, craniul normocefalic, FA 1x1cm, normotensivă, fotoreacție pupilară lentă. La examinare copilul prezintă hiperestezie pronunțată, plâns cefalic. Reflexele menigiene negative. **Somatic:** în pulmoni respirație bronhovesciculară aspră, raluri nu se percep, FR 55/min. Zgomotele cardiace ritmice, sonore, suflu absent. Abdomenul marcat balonat, sensibil la palpare, la plasarea sondei gastrice s-au eliminat 20 ml de conținut gastric cu nuanță fecaloidă. Ficatul +2 cm. Splina +0,5 cm. Scaun prezent – lichid, sangvinolent.

S-a inițiat perfuzia endovenoasă, necesarul fiziologic de lichide (NFL) 160ml/kg cu adaos de aminoacizi, electroliți conform protocolului neonatal. De asemenea s-a inițiat antibioticoterapia cu Ceftriaxon 100 mg/kg/24h + Ampicilină 100 mg/kg/12h.

Reieșind din datele clinice, examenului obiectiv (erupții cutanate specifice meningococemiei) s-a

suspectat infecția meningococică. S-a solicitat consultația medicului neurolog și celui infecționist. În urma consultului s-a recomandat colectarea ADN la *Neisseria meningitidis* din sânge și din LCR.

Rezultatele analizelor de laborator (tab. 1, 2, 3):

Pentru depistarea sursei de infecție s-a recomandat colectarea frotiului din nazofaringe (anterior din anamneză s-a aflat că în familie au fost mulți vizitatori).

Tabelul 1.

**Analiza generală a sângelui**

	27.12.17	28.12.17	29.12.17	31.12.17	04.01.18
Hb, g/l	161	139	172	140	109
Er	5,1	4,4	5,2	4,4	3,5
Ht, %	0,49	0,42	0,50	0,42	0,38
Trombocite		<b>108</b>	<b>70</b>	<b>158</b>	250
Leucocite	15,0	17,5	23,6	9,6	6,8
Mielocite	<b>3</b>	0	0	0	0
Metamielocite	<b>4</b>	0	0	0	0
Nesegmentate	<b>20</b>	<b>33</b>	<b>26</b>	6	11
Segmentate	22	44	28	58	32
Eozinofile	0	0	0	0	2
Limfocite	46	13	42	35	47
Monocite	5	10	4	1	8

Tabelul 2.

**Analiza biochimică a singelui**

	27.12.17	28.12.17	29.12.17	31.12.17	02.01.18	03.01.18	04.01.18
Bi, mmol/l	36,5						
Bi directă, mmol/l	4						
Bi indirectă, mmol/l	32,5						
ALAT	30		82	45,4	21		15
ASAT	104		22	26,4	22		17
K <sup>+</sup>	5,1	4,8	4,3	4,6	4,8	5,4	5,7
Na <sup>+</sup>	137	<b>122,4</b>	<b>119</b>	143	137	131	138
Ca <sup>2+</sup>	1,9	1,9	1,9	2,33	2,0		1,9
PCR	neg	neg	neg	24	12		
Glucosa, mmol/l	5,5	4,2	6,6	2,9	3,8		5,7
Proteina generală	16	50	46	55,3	56,0		55,2
Ureea	8,9	24,4	25,2	27,6	12,2	8,05	5,5
Creatinina	<b>137</b>	<b>195</b>	<b>156</b>	<b>227,4</b>	88	74,5	43
Diureza, ml/kg/ora	5,5	3,0	2,6	4,4	2,8	3,2	3,3

Tabelul 3.

**Examenul biochimic al lichidului cefalorahidian**

	28.12.17	1.01.18
Reacția Pandi	+	
Citoza	19 cell	24 cell
Neutrofile	14	16
Limfocite	5	8
Proteine	0,94 g/l	1,90 g/l
Glucosa	4,0 mmol/l	2,1 mmol/l
Clor	111 mmol/l	117 mmol/l






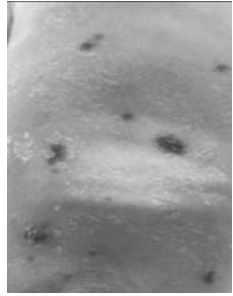






Examenul ADN *Neisseria meningitidis* din lichidul cefalorahidian **pozitiv**, iar din sânge negativ. Hemocultura – negativă.

**Examenul instrumental:** Rg cutiei toracice – volumul pulmonar obișnuit, desen pulmonar accentuat, conturul mediastinului și diafragmului clar, sinusurile libere; Rg abdominală – aerocolie marcată; Eco Doppler cord - FOP 2 mm; neurosonografia – semne minime de edem cerebral; ultrasonografia organelor interne - fără modificări patologice.

În urma rezultatelor investigațiilor efectuate și tabloului clinic, s-a stabilit diagnosticul definitiv de : **Meningită meningococică. Șoc toxiinfecțios gr II. Insuficiență renală acută cu diureză păstrată.**

În dinamică în urma tratamentului starea generală a copilului cu ameliorare, erupții noi nu au apărut, la 14 zile de tratament în stare satisfăcătoare a fost externat la domiciliu.

### Evoluția erupțiilor clinice pe zile (foto 1):

1-a zi			
A 2-a zi			
A 3-a zi			
A 5-a zi			

**Discuții:** Cele mai frecvente forme patologice cauzate de *N. meningitidis* sunt meningita și meningococcemia. Meningita debutează cu febră, iritabilitate, refuzul alimentației, cu sau fără semne meningeale. Timpul de la debutul febrei până la deces în meningococcemia severă poate fi mai puțin de 12 h. Deși erupțiile cutanate maculopapuloase sunt semnul distinctiv al infecției meningococice, ele apar numai în 50% din cazuri. Erupțiile pot evolua rapid în peteșii și purpură proeminentă și progresează până la purpură fulminantă, cu necroza pielii și a țesuturilor.

#### Particularitățile evoluției erupțiilor în MNG:

**Când și cum apare erupția** – 1-2-a zi, simultan

- **Localizarea:** membrele inferioare și fese
- în formele severe și pe torace, membrele superioare, față, mucoase
- **Caracterul:** hemoragii stelate cu sau fără necroze central

- în formele severe – gangrene.
- **Culoare:** roșii, apoi brune până la negru.
- **Tenul pielii:** normal sau cianotic, marmorat; hipostaze.
- **Confluează:** pe alocuri.
- **Aspect:** peteșii, hemoragii, echimoze.
- **La palpare:** consistente, ușor proeminente, nu dispar la apăsare.
- **Evoluția:** hemoragiile treptat devin brune și dispar: necrozele → cruste → defecte → cicatrice.
- **În formele ușoare** - erupție puțină mărunță, stelată, sub formă de macule mici sau peteșii

**Notă:** *La sugari:* în debut – erupții maculo-papuloase, rozeole ce persistă 12-24 ore; apoi apar elemente hemoragice.

Meningococcemia este o formă fulminantă de sepsis caracterizată prin șoc septic sever, acidoză și SCID. Depistarea *N.meningitidis* se face în sânge

(în 50%) sau lichidul cefalorahidian (în 75% cazuri). Cu toate că diagnosticarea și tratamentul se inițiază imediat, rata mortalității și a sechelelor neurologice în urma MNG rămâne a fi ridicată, cel mai des s-au raportat cazuri de abcese cerebrale.

Sechelele neurologice apar la aproximativ 10% dintre pacienții cu meningită meningococică, care includ: pierderea auzului, hidrocefalie, convulsii, dereglări de vorbire, dizabilități mentale și motorii.

**Concluzii:** Septicemia meningococică trebuie suspectată la toți nou-năcuții cu erupții cutanate peteșiale, maculo-papuloase, mai ales atunci când erupțiile sunt însoțite și de alte semne, cum ar fi febra, refuzul alimentației, iritabilitate și convulsii. Progresia acestei infecții este mult mai rapidă decât în cazul altor tipuri de meningită, primile 24-48 h sunt critice. Diagnosticarea rapidă și inițierea promptă a antibioterapiei sunt esențiale pentru supraviețuire.

#### **Bibliografie:**

1. A Case Report of Meningococcal Disease in a Neonate. Sanket Shah, MD; Jody R. Gross, MD; C. Todd Stewart, MD, 2013

2. Fulminant meningococemia with meningococcal meningitis in the neonate: a case report. Durgesh Kumar\*, Rajesh Kumar Yadav, Dinesh Kumar Singh, Indra Kumar Sharma, Krishan Mohan Shukla, Mohammad Avais. Department of Pediatrics, UP Rural Institute of Medical Sciences and Research, Saifai, Etawah, Uttar Pradesh, India, 2014

3. Protocol clinic național „Infecția meningococică la copii”

4. Lo WT, Yuh YS, Wang CC, Chu ML. Early onset neonatal infection with Neisseria meningitidis serogroup C: Case report and literature review. Eur J Pediatr. 2003;162(11):785-7.

5. Sharip A, Sorvillo F, Redelings MD, Mascola L, Wise M, Nguyen DM. Population-based analysis of meningococcal disease mortality in the United States: 1990–2002. Pediatr Infect Dis J. 2006; 25(3):191–194.

6. Nizet V, Klein JO. Bacterial sepsis and meningitis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, eds. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2011. 222–275

---

© Liudmila Pinzari, Victoria Prisacaru, Galina Brînzaniuc

Liudmila Pinzari<sup>1</sup>, Victoria Prisacaru<sup>1</sup>, Galina Brînzaniuc<sup>2</sup>

#### **SINDROMUL EDWARDS**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

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

---

#### **SUMMARY**

#### **SYNDROME EDWARDS**

#### **Keywords: Trisomy 18, Edwards syndrome**

*The trisomy 18 syndrome, also known as Edwards syndrome, is a common chromosomal disorder due to the presence of an extra chromosome 18, either full, mosaic trisomy, or partial trisomy 18q. The live born prevalence is estimated as 1/6000 - 1/8000. The prevalence of trisomy 18 rises with the increasing maternal age. The recurrence risk for a family with a child with full trisomy 18 is about 1%. Currently most cases of trisomy 18 are prenatally diagnosed, based on screening by maternal age, maternal serum marker screening, or detection of sonographic abnormalities (growth retardation, choroid plexus cyst, overlapping of fingers, and congenital heart defects). Typical minor anomalies include characteristic craniofacial features, small fingers and fingernails, underdeveloped thumbs, and short sternum. The major malformations is common, and the most frequent are heart and kidney anomalies.*

**Întroducere.** Sindromul Edwards, este o tulburare cromozomială autosomală datorită prezenței unui cromozom 18 suplimentar. Primele cazuri raportate

au fost descrise în 1960 de către Edwards și colab. și Smith și colab (foto. 1).

Trisomia 18 este al doilea sindrom de trisomie au-



tosomală cel mai frecvent după trisomia 21. S-au efectuat mai multe studii în diferite țări, inclusiv Australia, Europa și America de Nord, care estimează prevalența trisomiei 18. Pe baza acestor investigații, prevalența trisomiei 18 variază de la 1/3600 la 1/10 000.

Trisomia 18 în sarcină crește semnificativ rata avortului spontan. Cel mai frecvent diagnosticul se face în perioada prenatală pe baza screeningului matern.

Conform datelor literaturii, prevalența globală a trisomiei 18 în ultimii 20 de ani este în creștere, motiv fiind vârsta înaintată maternă. În același timp, este o scădere a frecvenței nou-născuților vii datorită diagnosticului prenatal și întreruperii sarcinii după diagnosticare (86% din cazuri). Prevalența nou-născuților vii este mai mare la sexul feminin, însă frecvența pierderilor fetale este mai mare la sexul masculin, comparativ cu cel feminin.

Primul studiu privind supraviețuirea postnatală a copiilor cu trisomie 18 a fost publicat în 1967: Weber a raportat o supraviețuire medie de 70 de zile. Cele mai recente studii indică o supraviețuire medie de 3-14,5 zile, un procent de supraviețuire la 24 de ore de 60% -75%, la o săptămână de 40-60%, la o lună de 22-44%, la 6 luni de 9-18%, iar după 1 an de 5-10%. Conform datelor statistice, rata mortalității în timpul travaliului este de 38,5%, nașterea prematură constituie 35%.

Cauzele majore ale decesului sunt: apneea centrală, insuficiența cardiacă, insuficiența respiratorie, pneumonia postaspiratorie, obstrucția căilor respiratorii superioare sau asocierea dintre acestea.

**Creșterea și alimentația:** Retardul de creștere intrauterină este una dintre cele mai frecvente manifestări în trisomia 18, la termen de 37 săptămâni de gestație greutatea medie la naștere este de 1700-1800 g. În perioada postnatală greutatea, înălțimea și circumferința craniului continuă să fie sub nivelul celei de-a treia percentilă.

Din motivul dificultăților de supt și de înghițire, în perioada neonatală majoritatea copiilor sunt alimentați prin gavaj, copiii mai mari (la vârsta medie de 8 luni) necesită plasarea gastrostomei. Refluxul gastro-

esofagian este o problemă semnificativă, datorită prevalenței sale ridicate crește riscul de dezvoltare a pneumoniei aspiratorii. Aspirația din motivul refluxului gastroesofagian este una din principalele cauze ale decesului precoce. Malformațiile gastrointestinale, cum ar fi atrezia esofagiană cu fistulă traheoesofagiană sau stenoza pilorică au o frecvență crescută, dar nu sunt o caracteristică comună în trisomia 18. Nou-născuții cu trisomia 18 pot avea fisuri orofaciale care la fel împiedică alimentația enterală eficientă.

**Sistemul cardiovascular:** Marea majoritate a nou-născuților cu sindromul Edwards (80%-100%) prezintă malformații cardiace congenitale; cele mai frecvente anomalii cardiace sunt defectele de sept atrio-ventriculare și canalul arterial patent.

Cu toate acestea, malformațiile cardiace care prevalează în trisomia 18, nu prezintă cauza nemijlocită a decesului, o malformație mai complexă (ex. ventriculul drept cu cale dublă de ieșire) are o incidență de aproximativ 10% din cazuri și joacă un rol important în letalitatea neonatală. Ventriculul drept cu cale dublă de ieșire (VDCDI) este o malformație cardiacă în care aorta și trunchiul pulmonar iau originea din ventriculul drept. Incidența VDCDI constituie 1-3 % din toate malformațiile congenitale cardiace și aproximativ 51% din cazuri sunt copii născuți prematur. Complicația de bază a VDCDI este hipertensiunea pulmonară, care este indicație absolută pentru intervenție chirurgicală precoce. Prognosticul la pacienții cu VDCDI este rezervat și depinde de mai mulți factori. În concluzie, putem spune că managementul defectelor cardiace în trisomia 18 poate fi conservator, risc pentru viață au complicațiile care pot surveni (ex. hipertensiunea pulmonară). Intervenția chirurgicală cardiacă poate fi luată în considerare chiar și la pacienții cu trisomie 18, majoritatea pacienților (82-91%) supraviețuiesc în urma intervențiilor chirurgicale cardiace paliative.

NB! Mai jos va fi prezentat cazul clinic al unui copil cu sindromul Edwards care este asociat cu malformația cardiacă congenitală ventricul drept cu cale dublă de ieșire.



**Sistemul respirator:** Dificultățile respiratorii sunt una dintre cele mai frecvente cauze ale decesului în trisomie 18. Obstrucția căilor respiratorii superioare (în unele cazuri datorită unei laringomalacii sau traheobronchomalacii) însoțită de apneea de origine centrală, hipertensiunea pulmonară, dificultățile de alimentație, aspirațiile recurente și refluxul gastroesofagian duc la probleme respiratorii severe. Apneea obstructivă de obicei se întâlnește la copiii mai mari.

**Sistemul vizual și auditiv:** Mai puțin de 10% de sugari cu trisomie 18 dezvoltă patologii oftalmologice, pot prezenta anomalii precum cataracta sau opacități corneene, fisuri palpebrale, anomalii ale acuității vizuale și fotofobie.

**Anomaliile urechii sunt prezente ocazional.** Urechea externă și lobii pot fi de dimensiuni mici, uneori atașată de scalp (cryptotia). Canalul auricular la fel este mic în majoritatea cazurilor. De asemenea, poate fi prezentă o pierdere a auzului de la moderată până la severă.

**Sistemul musculoscheletal:** Malformațiile membrului constituie 5-10%. Aproximativ 50% dintre copii prezintă deformări poziționale ale membrului inferior, atât equinovarus cât și equinovalgus. Suprapunerea falangei a doua și a cincea și respectiv, a treia și a patra, reprezintă una dintre indicațiile importante de diagnostic, adesea detectate sonografic în perioada prenatală. Scolioza este frecventă la copiii mai mari, de obicei nu este legată de anomalii structurale vertebrale și poate evolua între 5 și 10 ani.

**Sistemul genitourinar:** Rinichi în potcoavă este o anomalie comună în trisomia 18 (aproximativ 2/3 din pacienți). Din motivul defectelor structurale ale rinichilor crește frecvența infecțiilor tractului urinar. Insuficiența renală este mai puțin frecventă.

**Sistemul nervos:** În trisomia 18 mai frecvent se depistează hipoplazia cerebeloasă, agenezia corpuscului calos, microgiria, hidrocefalia și mielomeningocelul, care sunt prezente la aproximativ 5% dintre sugari. Caracteristicile neurologice funcționale includ hipotonie, hipertonie, apneea centrală și crizele convulsive, care apar la 25-50% dintre copii. Apneea centrală este una din principalele cauze ale decesului precoce.

**Caz clinic:** Fetiță născută din S V, N V, la TG 33-34 săptămâni. Extrasă prin operație cezariană urgentă. Din evoluția sarcinii: poziția transversă, prolabarea cordonului ombilical. Suspecție la anomalie de dezvoltare a fătului (MCC).

Din anamneza obstetricală: vârsta mamei 39 ani; vârsta tatălui 40 ani. Anamneza eredocolaterală - neagravată. La factori nocivi nu s-a expus. Acid folic nu a urmat. Intrauterin la făt la TG de 16-18 săptămâni s-a depistat MCC - ventricul drept cu cale dublă de ieșire. A fost propusă întreruperea sarcinii (din motive religioase părinții au refuzat).

Datele antropometrice la naștere: greutatea 1380 g, talia - 37 cm, Pc - 29 cm, Pt - 25 cm, Pa - 23 cm, scor

Apgar 5/7. Conform curbelor de dezvoltare atât greutatea corporală cât și talia sunt clasate sub percentila 10 - retard sever în dezvoltarea intrauterină.

**Examinarea copilului la naștere:** starea generală la naștere foarte gravă. Țipătul slab, tegumentele acrocianoze, echimoze ale membrului superior drept, semnul de pată albă este negativ. Activitatea motorie scăzută, tremorul absent. Poziția semiflexie, hipotonus muscular. Reflexele neonatale brusc reduse. Craniul normocefalic, oasele craniene dehiscente (0,2 cm), moi. FA 2x2 cm, FP 1x1 cm. Cutia toracică cilindrică, se observă tiraj subcostal, tracțiunea sternală, participarea aripilor nazale, spumează. Scor Silverman 3 puncte, FR 50/min. Auscultativ, respirația atenuată. Zgomotele cardiace sonore, se percepe suflu intermitent. FCC 160/min. Abdomenul moale, ficatul +1,5 cm. Din sistemul osos - echinovarus pe dreapta.

După naștere copilul a fost plasat în pungă de poli-etenă, resuscitat pasul A. Evaluarea la 30 sec de viață FCC 112 bătăi/minut, respirații neeficiente, tegumentele pal-roze cu acrocianoză, TRC <3 sec, SaO<sub>2</sub> 65%, s-au făcut 2 inspiruri prelungite cu T-pies. La 1 minut de viață FCC 120/min, respirația cu detresă respiratorie, tegumentele pal-roze cu acrocianoză. TRC <3sec, SaO<sub>2</sub> -71%. Continuă ventilația cu presiunea pozitivă. La 5 minute de viață SaO<sub>2</sub> în creștere până la 91%.

La 15 minute de viață după stabilizare în sala de naștere, se transferă în secția de reanimare neonatală în stare foarte gravă, cu incubatorul de transport. Insuficiența respiratorie nu progresează, SaO<sub>2</sub> se menține la nivel 90-95%, copilul este O<sub>2</sub> independent. La 30 minute de viață: T/A = 66/24 mmHg, TAM 35 mmHg, TAP 42 mmHg; FCC 167/min. Laborator: BAB: pH 7.24, pCO<sub>2</sub> 53.1, pO<sub>2</sub> 37.2, BE 4,6 - BAB echilibrat. Hemoleucograma: Hb 170 g/l, er 5.2, tromb 181, L 24.3, NAN 6804, i/t 0.07.

S-a inițiat perfuzia endovenoasă, necesarul fiziologic de lichide (NFL) 70ml/kg cu adaos de aminoacizi și electroliți din necesarul fiziologic. De asemenea s-a inițiat antibioterapia de start - Amoxicilină 100mg/kg/12 ore + Gentamicină 4,5 mg/kg/36 ore.

S-a solicitat consultația specialiștilor de profil: cardiolog, cardiochirurg, genetic, ortoped.

Pe 11.02.18, *consultația cardiologului:* D/s: MCC. Defect al septului ventricular. Hipertensiune pulmonară. Se recomandă: Captopril 0,3 mg/kg/8 ore; Verospiron 1mg/kg 24 ore; O<sub>2</sub> terapia nu este contraindicată, s-a efectuat consultația cardiochirurgului.

Pe 11.02.18, s-a efectuat radiografia în ansamblu - anomalii de dezvoltare ale sistemului osos. MCC. Cardiomegalie ușoară ICT=0,6. Pneumonie congenitală. Abdomen aerocolic.

Pe 11.02.18 s-a efectuat Echo Doppler cord: MCC. VD cu cale dublă de ieșire. DSV subaortic 7 mm. FOP 2 mm, CAP 1,4 mm. HTP.

Pe 11.02.18, s-a efectuat neurosonografia: semne de imaturitate.

Pe 12.02.18, s-a efectuat *angiografia prin TC a cordului și vaselor magistrale*. Date imagistice de CT sugerează anomalia cardiovasculară congenitală – dextropoziția aortei. Defect de sept interventricular. Duct arterial persistent.

Pe 13.02.18, *consultația geneticianului*: VCC sever cu ieșirea dublă din VD, DSV, CAP. Deformarea osoasă a piciorului. Stigme de disembriogeneză. Semne de dismaturitate. Suspecție la aberație cromozomială. (se recomandă cariotiparea)

Pe 13.02.18, *consultația cardiocirurgului*: D-cul: MCC. Ventricul drept cu cale dublă de ieșire. Defect septal ventricular. Defect septal atrial (FOP). Canal arterial permeabil. Hipertensiune pulmonară mixtă. Se recomandă continuarea tratamentului de suport cardiac, consultația cardiocirurgului la o lună.

Pe 14.02.18, examenul radiologic în dinamică – se menține cardiomegalia, desen pulmonar intensificat, abdomen – aerocolie. În dinamică fără agravare.

La a 9-a zi de viață copilul se transferă în secția de prematuri, postul de terapie intensivă, pentru continuarea tratamentului.

D/s la transfer: ***Malformații congenitale multiple. MCC. Dextropoziția aortei. DSV. CAP. Malformații ale sistemului osos. Pneumonie congenitală. HTP. Mic și ușor pentru termenul de gestație. Copil născut înainte de termen. N-n extras prin OC. N-n afectat de prezența pelvină și de prolabarea cordonului ombilical.***

Pe 21.02.18 - *consultația neurologului* - Leziune cerebrală hipoxico-ischemică.

Pe 21.02.18 - *consultația ortopedului* - Picior strâmb congenital.

Pe 23.02.18 - *consultația cardiologului*: D/s: MCC. Ventricul drept cu cale dubla de ieșire. Hipertensiune pulmonară. Se recomandă: continuarea suportului cardiac, alimentația în volum deplin, O<sub>2</sub>-terapia la necesitate

Pe 23.02.18 - *Echo Doppler cord* - MCC. VD cu cale dublă de ieșire. DSV 7mm. Stenoza Ap Diferența de gradient de presiune 28,5. Aneurism de sept interatrial. FOP 2 mm.

Pe 23.03.18 s-a efectuat cariotiparea. Rezultat - S-mul Edwards (tabloul clinic – foto 2)

Rezultatele analizelor de laborator sunt relatate în tab. 1 – 3.

Tabelul 1.

Hemoleucograma

Data/ parametrii	11.02.18	13.02.18	15.02.18	16.02.18	17.02.18	21.02.18	26.02.18
<b>Hb</b>	170	150	126	102	172	166	145
<b>er</b>	5,2	4,7	3,9	3,2	5,4	5,1	4,6
<b>Ht</b>	0,5	0,45	0,37	0,36	0,52	0,49	0,44
<b>L</b>	24,3	11,6	9,8	7,1	10,9	9	9,4
<b>nes</b>	2	4	7	10	12	10	4
<b>segm</b>	26	30	38	38	41	34	32
<b>eo</b>	2	0	0	0	0	5	2
<b>mono</b>	3	6	5	10	7	8	7
<b>limf</b>	67	60	50	42	40	43	62
<b>ANC</b>	6804	3944	4410	3408	5777	3960	3384
<b>i/t</b>	07.	0.11	0.16	0.2	0.22	0.22	0.11

Hemoleucograma fără schimbări patologice.

Pe 16.02.18 la a 5-a zi de viață la copil Hb – 102 g/l (copil prematur la suport respirator). La d/s se adaugă - Anemia prematurului. Se indică corectia anemiei cu ME B (III) Rh pozitiv după formula - din motive religioase, mama refuză administrarea ME.

Tratament administrat: antibioterapie, terapie de suport cardiac, metilxantine, vitaminoterapie, terapie antianemică. În dinamică copilul manifestă probleme respiratorii manifestate prin insuficiență respiratorie și necesitate în O<sub>2</sub>-terapie: s-a indicat O<sub>2</sub> în flus, apoi O<sub>2</sub> sub cuboltă. În continuare manifestă creșterea insuficienței respiratorii și este plasat la CPAP nazal cu FiO<sub>2</sub> 30-21% cu PPSE +4cmH<sub>2</sub>O. La vârsta de 2 luni 14 zile manifestă crize de apnee de origine centrală și s-a luat decizia de a efectua laringoscopia directă cu plasarea copilului la ventilare artificială pulmonară.

Actualmente copilul are vârsta de 3 luni 18 zile de viață, vârsta corectată de 1 lună și se simte confortabil la VAP.

În urma investigațiilor de laborator, instrumentale, imagistice, consultul specialistilor de profil s-a stabilit **diagnosticul clinic definitiv: Sindromul Edwards. Q20.1 Ventricul drept cu cale dublă de ieșire. Q20.3 Dextropoziția aortei. Q21.1 Defect septal atrial (FOP). Q21.0 Defect septal interventricular. P29.3 Pneumonie congenitală.** Complicații: **P29.3 Canal arterial permeabil. P29.2 Hipertensiunea pulmonară mixtă. P91 Leziunea cerebrală hipoxico-ischemică. P61.2 Anemia prematurului. P. 28 Apneea prematurului.** Concomitent: **Stigme de disembriogeneză. Q66.0 Picior strâmb congenital pe dreapta. P05.0 Nou-născut mic și ușor pentru termen de gestație P59.9 Icterul prematurului. P 07.3 Nou-născut**

înainte de termen. P07.12 Nou-născut cu greutatea mică la naștere. P03.4 Nou-născut afectat de naștere cezariană. P01.7 Nou-născut afectat de prezența pelviană. P02.4 Nou-născut afectat de prolăbarea cordonului ombilical.

Tabelul 3

Echilibrul acidobazic

	1 zi de viață	A 2-a zi	A 4-a zi	A 6-a zi	A 8-a zi	A 11-a zi
pH	7,19	7,24	7,35	7,25	7,37	7,31
pCO <sub>2</sub>	56,8	53,1	34	48,6	38,5	44,3
pO <sub>2</sub>	23,5	37,2	44	30,2	38	54,3
HCO <sub>3</sub>	21,5	22,6	21,3	22,5	21,9	21,2
BE	-6,7	-4,6	-6	-6,3	-3,3	-3,1
Rezultat	Acidoză respiratorie	Hipoxemie				

Tabelul 2

Analiza biochimică a sângelui

Data/parametrii	12.02.18	15.02.18	17.02.18	26.02.18
K <sup>+</sup>	4,69	6,45	4,8	5,04
Na <sup>+</sup>	137	136	134	129
Ca <sup>2+</sup>	1,9	2,4	1,94	2,2
Glucoza, mmol/l	2	4,8	4,91	3,89
Urea	57	97	7	7
Creatinina	54	48	48	65
Bi totală, mmol/l		78,2	200	87
Alat			37,7	
Asat			71,8	
PCR	neg	neg	neg	neg

**Discuții:** Trisomia 18, sau sindromul Edwards este o patologie cromozomială foarte gravă caracterizată prin prezența unui cromozom 18 suplimentar. Prezența cromozomului suplimentar este consecința unui accident de diviziune celulară care are loc cel mai adesea în gametogeneza maternă, vârsta maternă avansată fiind un factor favorizant. Sindromul Edwards după frecvență ocupă locul doi după trisomia 21. Majoritatea embrionilor cu trisomie 18 sunt avortați spontan în



Fig. 2 Tabloul clinic caracteristic s-mului Edwards (foto caz clinic)

primele două trimestre ale sarcinii. Trisomia 18 este o boală destul de rară. Prevalența sa este estimată la 1 la 6000-8000 de nașteri, fetele fiind mai frecvent afectate decât băieții. Aproximativ 50% dintre copiii cu trisomia 18 trăiesc mai mult de o săptămână și aproximativ 5-10% supraviețuiesc primul an de viață. Cauzele principale ale decesului sunt apneea centrală, insuficiența cardiacă, insuficiența respiratorie, aspirației sau obstrucția căilor respiratorii superioare. Trisomia 18 poate fi suspectată antenatal, se observă: retard de creștere intrauterină, anomalii cardiace, chist de plexul coroidal, oligoamnios sau călcâiul sub formă de „piolet”. În perioada neonatală principalele semne clinice sunt: greutate mică la naștere, microcefalie, micrognație, hipertonie musculară, urechi jos

inserate cu pavilionul urechii modificat, episoade de apnee, dereglări de deglutiție, malformații cardiace, malformații osoase, anomalii de rinichi - în forma de potcoavă, stenoză pilorică.

Sindromul Edwards este o boală foarte gravă cu prognostic rezervat, doar 5% dintre copiii supraviețuiesc vârstei de 1 an. 70% dintre decese sunt datorate stopului cardio-respirator. Supraviețuirea pe termen lung este excepțională, există riscul apariției tumorii Wilms și a hepatoblastomului, iar retardul mintal este sever.

**Concluzie:** Pentru mamele a căror vârstă depășește 37 ani riscul pentru trisomia 18 este în creștere. Sindromul Edwards beneficiază de posibilitatea unui diagnostic prenatal, care poate fi realizat prin mai

multe metode moderne, cum ar fi: ecografia în primul trimestru, screeningul seric matern în trimestrul II, biopsia vilozităților coriale sau amniocenteza. Evoluția și prognosticul sunt rezervate, trisomia 18 nu are tratament curative. Pacienții au nevoie de îngrijire specială într-o unitate spitalicească de terapie intensivă. Pentru cei care supraviețuiesc pe termen lung se recomandă: corecții chirurgicale ale anomaliilor congenitale, consult genetic, consult neurologic, kinetoterapie, terapie ocupațională, consiliere psihologică.

#### **Bibliografie:**

1. The trisomy 18 syndrome, Anna Cereda and John C Carey [Email author](#). *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2012;7:81.

2. Rasmussen SA, Wong L, Yang Q, May K, Friedman JM: Population-based analyses of mortality in trisomy 13 and trisomy 18. *Pediatrics*. 2003, 111: 777-784. 10.1542/peds.111.4.777.

3. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R,

Wang Y, Meyer RE, Anderson P, Mason CA, Collins JS, Kirby RS, Correa A: National birth defects prevention network. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010, 88: 1008-1016. 10.1002/bdra.20735.

4. Morris JK, Savva GM: The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. *Am J Med Genet*. 2008, 146A: 827-832. 10.1002/ajmg.a.32220.

5. Won RH, Currier RJ, Lorey F, Towner DR: The timing of demise in fetuses with trisomy 21 and trisomy 18. *Prenat Diagn*. 2005, 25: 608-611. 10.1002/pd.1243.

6. Carey JC: Trisomy 18 and trisomy 13 syndromes. Management of genetic syndromes 3rd edition. Edited by: Cassidy SB, Allanson JE. John Wiley & Sons, New York; 2010:807-823

7. Koshi T: Invited comment: care of children with trisomy 18 in Japan. *Amer J Med Genet Part A*. 2008, 146A: 1369-1371. 10.1002/ajmg.a.32355.

## **REVIUL LITERATURII**



© Crivceanscaia Larisa, Liuba Rusu, Motelică Doina

Crivceanscaia Larisa, Liuba Rusu, Motelică Doina

### **EFECTUL PROTECTIV AL LICHIDULUI AMNIOTIC CONTRA ENTEROCOLITEI ULCERONECROTICE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE – REVISTA LITERATURII DE SPECIALITATE**

*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

#### **SUMMARY**

#### **THE PROTECTIVE EFFECT OF AMNIOTIC FLUID AGAINST ULCERO-NECROTIC ENTEROCOLITIS IN PREMATURE NEWBORNS - THE LITERATURE OF SPECIALTY LITERATURE**

*Necrotizing enterocolitis (NE) is the most widespread disease that affects the life of premature babies. NE is present in 1-5% of all neonatal ICU admissions and in 5-10% of infants with very low birth weight. The protective role of breast milk (BM) has been well established. It has also been shown that amniotic fluid (AF) and breast milk have many similarities in the presence of growth and other factors that modulate immunity.*

*This finding led to the initial assumption that AF may have similar protection effects against the development of NE as well as BM. Multiple studies have elucidated the presence of growth factors in AF and the protective effect of AF against NE. There were also described possible mechanisms by which LAF protects against NE. Currently, research in this area is extremely active and robust. This review summarizes various studies on the protective effects of AF against*

*the development of NE. It also provides insight into future directions, the vast potential of AF as an available biological environment, and the ethical barriers that need to be overcome before using AF.*

## REZUMAT

*Enterocolita ulcero-necrotică (EUN) este cea mai răspândită maladie care afectează viața copiilor prematuri. EUN este prezentă în 1-5% din toate internările RTI neonatale și la 5-10% dintre copiii cu greutate foarte mică la naștere. Rolul protector al laptelui matern (LM) a fost bine stabilit. S-a demonstrat, de asemenea, că lichidul amniotic (LA) și laptele matern au multe asemănări în ceea ce privește prezența creșterii și alți factori care modulează imunitatea.*

*Această constatare a condus la ipoteza inițială că LA poate avea efecte de protecție similare împotriva dezvoltării EUN la fel ca și LM. Studii multiple au elucidat prezența factorilor de creștere în LA și efectul protector al LA față de EUN. Au fost descrise, de asemenea, mecanisme posibile prin care LA protejează împotriva EUN. În prezent, cercetarea în acest domeniu este extrem de activă și robustă. Această revizuire rezumă diferite studii privind efectele protectoare ale LA împotriva dezvoltării EUN. De asemenea, oferă o perspectivă asupra viitoarelor direcții, potențialul vast al LA ca mediu biologic disponibil și barierele etice care trebuie depășite înainte de a folosi LA.*

**Introducere:** Enterocolita ulcero-necrotică este o boală inflamatorie gastrointestinală care afectează predominant nou-născuții prematuri. Criteriile de clasificare Bell [1] sunt utilizate cel mai frecvent pentru a defini severitatea EUN. Enterocolita ulcero-necrotică (NEC) este cea mai frecventă amenințare la adresa vieții nou-născuților prematuri (SP) [2]. EUN apare în 1-5% din totalul internărilor în RTI neonatală și 5-10% din cei cu greutatea la naștere foarte mică (<1500 g), ceea ce determină o morbiditate și mortalitate sporite. Patel și colab. [4] au arătat că EUN este cauza principală a mortalității la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere. Studiul a constatat că la nou-născuții extrem de prematuri, mortalitatea globală legată de infecția pulmonară, imaturitate, infecția cu afectarea SNC (2000-2011) a scăzut. Cu toate acestea, mortalitatea secundară EUN a crescut în aceeași perioadă de timp. Perforația intestinală, sindromul intestinului scurt și colestaza reprezintă cauzele principale ale morbidității și mortalității asociate EUN [5,6]. Rezultatele negative pe termen lung includ formarea stricturii, dezvoltarea recurențelor EUN și dezvoltarea sindromului intestinului scurt [7]. În 2011, costul global de îngrijire asociată EUN clinică a fost de 74.004\$, iar cea asociată EUN chirurgicală a fost de 198.040 dolari pe copil [8]. După mai mult de o jumătate de secol de cercetare în domeniul EUN în modele pe bază de animale și cercetare in vitro, nu a putut fi găsit un "glonte magic" pentru a împiedica dezvoltarea EUN. Cu toate acestea, în ultimul deceniu cele mai eficiente instrumente pentru reducerea poverii EUN au fost inițiativele de prevenire ale EUN, cum ar fi alimentația cu LM, direcțiile de transfuzie a sângelui, administrarea antibioticelor în prematuritate [3, 9, 10]. În perioada intrauterină, viața intestinală fetală devine expusă unor concentrații ridicate de mulți factori trofici datorită înghițirii LA. Dar nașterea prematură întrerupe înghițirea LA, ceea ce privează intestinul de acești factori trofici. În această revizuire, vom examina rolul diversilor factori trofici și citokine în dezvoltarea intestinului și rolul de diminuare /

prevenire a EUN prin furnizarea de factori trofici prin suplimentarea cu LA.

**Patogeneza:** Patogenia EUN este complexă și multifactorială. Prematuritatea, colonizarea bacteriană a intestinului și alimentația cu formule sunt cei trei factori principali responsabili în patogeneza EUN. Prematuritatea determină un peristaltism afectat, deficiențe în componente ale stratului de mucus și perturbarea integrității tractului intestinal epitelial [11].

Rolul TLR4 în patogeneza EUN - receptorul Toll-like 4 (TLR4) reprezintă un receptor imunitar înnăscut care recunoaște lipopolizaharida (LPZ) bacteriilor gram negative. Toll-like receptorul 4 (TLR4) este exprimat la nivele mai înalte la prematuri decât în intestinul nou-născuților la termen, rozătoarelor și altor specii [12]. TLR4 este exprimat la niveluri înalte în perioada de dezvoltare a intestinului fetal. După nașterea prematură, nivelele intestinale TLR4 rămân ridicate, iar colonizarea bacteriană în perioada postnatală conduce la o activare exagerată de semnalizare TLR4. Această activare exagerată a TLR4 duce la dezvoltarea EUN copiilor prematuri prin apoptoza enterocitelor, afectarea vindecării mucoasei și favorizarea eliberării citokinelor pro - inflamatorii [13]. Crește colonizarea bacteriilor, are loc modificarea perfuziei microcirculatorii și se manifestă imaturitatea sistemului imunitar comparativ cu copiii la termen [12,13]. Toți acești factori favorizează dezvoltarea EUN la copiii prematuri.

Colonizarea bacteriană patologică a intestinului nou-născuților prematuri conduce la alterarea florei intestinale normale. Colonizarea intestinului din perioada neonatală timpurie are loc în două etape [14]. Prima etapă, care este similară la toți nou-născuții, depinde în mod predominant de modul de naștere, iar a doua etapă de colonizare la sugari pe termen lung este determinată de tipul de hrănire. Nou-născuții alăptați la sân au, în principal, bifidobacterii / Bacteroides și sugarii hrăniți cu formulă au streptococi / stafilococi / lactobacili [15]. În cazul prematurilor, al doilea val de colonizare este influențată mai puțin de tipul de hrănire și este caracterizat de un nivel ridicat de Clostridi-

aceae și Enterobacteriaceae și numere relativ scăzute ale bifidobacteriilor și Bacteroides. Mai mulți cercetători au arătat o legătură între microbiota intestinală anormală la prematurii și dezvoltarea EUN. Prematurii sunt de asemenea expuși terapiei cu antibiotice, ceea ce poate duce la o creștere semnificativă a florei GIT anormale [3]. Citokinele pro-inflamatorii, cum ar fi LPZ, provoacă leziuni epiteliale care conduc la afectarea barierei epiteliale și dezvoltarea EUN prin secreția de oxid nitric. Ford și colab. au comparat mRNA iNOS în țesutul intestinal de la sugarii cu și fără EUN. Nivelurile de mRNA iNOS au fost semnificativ mai mari în probele intestinale de la sugarii care au avut EUN comparativ cu martorii. Mai mult, analiza imunobiochimică și hibridizarea in situ au confirmat predominanța activității iNOS în enterocitele din probele intestinale recoltate de la sugarii cu EUN [17,18].

Înțelegerea patogenezei exacte a EUN este esențială pentru implementarea strategiilor de prevenire. S-a demonstrat că laptele matern uman și lichidul amniotic (LA) conține numeroși factori biologici care pot proteja împotriva dezvoltării EUN la copiii prematurii.

**Înghițirea fetală a lichidului amniotic (LA):** Faptul că EUN nu este semnalată în utero a sugerat posibilitatea prezenței factorilor de protecție în LA împotriva dezvoltării EUN. LA este prima expunere la mediu, contribuind la dezvoltarea GIT și cavitatea amniotică este identificată la începutul embriogenezei [19]. Inițial, este compus preponderent din apă și din substanța dizolvată din plasmă maternă care se livrează activ fătului prin intermediul placentei și difuzează de la nivelul țesuturilor fetale non - keratinizate în spațiul amniotic. În timpul celei de-a doua jumătăți a sarcinii, fătul contribuie în mod activ la volumul și compoziția LA, în principal prin înghițire și urinare [20]. Începând cu 8-11 săptămâni de gestație, fătul înghite cantități crescute de LA, care pot ajunge la 500 ml / zi în trimestrul III [20]. La un făt, întreruperea ingerării LA prin ligaturarea esofagiană duce la anomalii ale vilozităților și anomalii ale enterocitelor. Nou-născuții cu congestie intestinală congenitală prezentau de asemenea vilozități plate și slab organizate distal de locul de obstrucție [23]. În modelul de ovine, efectele întreruperii înghițirii LA asupra mucoasei intestinale au fost treptat inversate după îndepărtarea țesuturilor esofagiene și restituiră ingestiei de LA, dar nu și perfuzarea de soluție Ringer lactat. Aceste constatări au arătat că efectele trofice ale LA au fost mai degrabă secundare moleculelor bioactive prezente în LA, decât datorită fluxului de fluide prin intestin [23]. Există mulți factori trofici în LA, cum ar fi factorii de creștere similari insulinei I și II (IGF I și II), factorul de creștere epidermală (EGF), factorul de creștere al hepatocitelor (HGF) și altele care modifică absorbția și dezvoltarea nutrienților intestinali [24].

#### **Efectul citokinelor asupra dezvoltării TGI:**

Dezvoltarea, maturarea și menținerea funcțiilor

complexe ale IGI necesită interacțiunea cu mai multe expuneri la mediu. Maheshwari [25] descrie citokinele din LA și rolul lor în dezvoltarea TGI. În plus, față de citokine, și factorii de creștere livrați mucoasei intestinale prin LA, de asemenea TGI constitutiv exprimă multe citokine și factori de creștere la niveluri ridicate. Celulele epiteliale intestinale exprimă receptori pentru majoritatea acestor citokine și dovezi pe modelele animale sugerează că mulți dintre acești agenți pot spori proliferarea enterocitelor, migrarea și diferențierea lor, prevenirea apoptozei și promovarea vindecării, toate protejând împotriva EUN [19, 26].

#### **Rolul peptidelor antimicrobiene în lichidul amniotic:**

Proteinele și peptidele antimicrobiene (PPA) servesc ca un spectru larg de molecule antiinfecțioase. LA este o sursă bună de defensine neutrofile de tip PPA, cu bactericide, proteine de creștere a permeabilității, calprotectină și defensinul-2 uman (HBD-2) printre altele [45,46]. Aceste PPA consemnează activitatea antimicrobiană a LA și concentrațiile lor cresc în condițiile în care există o invazie microbiană a cavității amniotice. Se consideră că PPA modifică în mod semnificativ microbiota și mediul înconjurător influențază expresia receptorilor de recunoaștere a modelului de la suprafața epitelului intestinal. Nivelurile scăzute ale defensinelor la prematurii sunt asociate cu o incidență crescută a EUN [13]. Concentrațiile mai mari de HBD-2 par să aibă un efect de protecție odată ce EUN este stabilită și conduce la o evoluție mai moderată a bolii. În cazul EUN severe, expresia scăzută a HBD-2 poate sugera un răspuns inadecvat la bacteriile intestinale care pot predispuce la dezvoltarea EUN [48]. PPA pare să joace un rol important de protecție în patogeniza EUN și prezența lor în LA crește potențialul utilizării LA pentru protejarea prematurilor contra EUN.

#### **Rolul factorilor trofici găsiți în LA cu potențial în prevenirea dezvoltării EUN:**

LA conține mulți factori trofici (FT) care sunt responsabili pentru creșterea și dezvoltarea TGI. Cu toate acestea, o mulțime de factori sunt, de asemenea, implicați în protecția TGI fetal împotriva leziunilor mucoasei. Unii factori relevanți includ:

**1) Factorul de creștere epidermală (EGF):** În 1962, a fost descoperit un factor de creștere în salivă care ar putea induce erupția prematură a dinților și deschiderea pleoapelor - de aceea s-a numit factorul de creștere epidermal (EGF) [49]. EGF este parte din grupul de peptide care au structura și afinitatea comună cu receptorul EGF. Este o peptidă mică care funcționează ca peptidă de supraveghere luminală ce poate fi atașată la receptorul EGF de pe membrana bazolaterală atunci când bariera luminală este deteriorată [50]. Deoarece TGI este o barieră importantă contra substanțelor nocive din exterior, există o vindecare rapidă a căptușelii epiteliale afectate prin migrație epitelială

și proliferare, numită restituire [51]. EGF stimulează restituirea mucoasei epiteliale a TGI, mitoză celulară și diferențierea, scade secreția de acid, crește bicarbonatul, secrețiile de mucus și fluxul sanguin al TGI și ajută la digestie prin creșterea secrețiilor de amilază și prin creșterea motilității gastrice. EGF este o moleculă citoprotectoare care poate stabiliza epiteliul TGI de la agenți cum ar fi etanolul sau medicamente anti-inflamatoare nesteroidiene [52]. EGF are două funcții fiziologice principale: (1) este implicat în protecția mucoasei și vindecarea căptușelii epiteliale deteriorate și (2) are un rol în digestie, absorbție și transportul nutrienților. Suplimentarea cu FEG protejează șobolanii împotriva leziunilor de tip EUN. În modelele pre-clinice, FEG promovează maturarea din bariera intestinală, reduce apoptoza enterocitelor și scade reglarea răspunsului inflamator asociat cu leziuni asemănătoare cu EUN [53,54,55].

**2) Factorul de creștere al hepatocitului (HGF):** Este prezent în LA și laptele uman și este exprimat în țesutul intestinal embrionar și fetal [56]. Receptorul HGF, C-met- o proto-oncogenă care este prezentă pe celulele epiteliale intestinale de criptă, deși este de asemenea exprimată în straturile musculare ale intestinului [26,41]. HGF stimulează proliferarea celulară intestinală in vitro și s-a demonstrat că induce creșterea intestinală la șobolani atunci când este administrată în doze farmacologice [56]. Într-un model animal de EUN, s-a constatat că suplimentarea orală cu LA are rol de protecție experimentală contra EUN la un model de șobolan (model de hipoxie și hipotermie) care a fost mediată, cel puțin parțial, de HGF.

**3) Factorul de Creștere- $\alpha$  transformator (TGF- $\alpha$ ):** Este detectabil în TGI uman la 15 săptămâni de gestație [56]. Are o structură similară cu EGF și se leagă de același receptor. S-a demonstrat că TGF- $\alpha$  recombinant produce un răspuns trofic sinergic al celulelor intestinale cultivate atunci când sunt combinate cu EGF, IGF-1, FGF și HGF [57]. Rolul său principal este considerat a fi repararea mucoasei [56].

**4) Factorului de creștere- $\beta$  transformator (TGF- $\beta$ ):** aparține unei familii de peptide de semnalizare care influențează distribuția celulelor stem intestinale. Se consideră că induce diferențierea terminală a celulelor epiteliale intestinale și pentru a accelera rata de vindecare a plăgilor intestinale prin stimularea migrației celulare [19]. A fost sugerat și rolul de prevenire a enterocolitei necrotice [58]. S-a arătat că TGF- $\beta$ 2, suprimă răspunsul macrofagelor în intestinul în curs de dezvoltare și protejează împotriva inflamației mucoasei. TGF- $\beta$  ingerat pe cale orală promovează funcția barierei intestinale, toleranța imună și repararea mucoasei în TGI neonatal [60,61].

**5) Factorii de creștere similari insulinei (IGF-1 și IGF-2):** S-a arătat rolul lor în creșterea somatică și a grosimii peretelui intestinal în monstre duodenale umane [40].

**6) Factorul de creștere al fibroblastilor (FGF):** Studiile au demonstrat că inhibarea FGF în activitatea LA provoacă o reducere de 58% a celulelor epiteliale intestinale [43, 57].

**7) Eritropoietina (EPO):** S-a demonstrat că administrarea de EPO recombinată crește înălțimea vilozităților, zona vilozităților, adâncimea criptei și sporește proliferarea celulei epiteliale la puii de șobolan [26,51]. In vitro, a fost demonstrat că EPO recombinantă protejează celulele împotriva leziunilor mucoase, iar incidența EUN este raportată a fi mai mică la nou-născuții care au primit EPO recombinată [62].

**8) Factor de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF):** Există dovezi că G-CSF poate avea un rol în întreținerea celulară epitelială [28]. Secțiunile intestinelor fetale la 8-10, 16-18 și 22-24 de săptămâni de vârstă postconceptuală au demonstrat prezența receptorilor G-CSF (G-CSF-R). La vârsta de 8-10 săptămâni postconceptuală, G-CSF-R a fost prezentă în nucleele din interiorul epiteliului mucoasei și a fost ocazional proeminentă la baza criptelor.

**9) Familia interleukinelor (IL):** Conform unor studii, IL-2 sporește vindecarea celulelor epiteliale intestinale și există dovezi că IL-2 joacă un rol crucial în vindecarea mucoaselor. Se consideră că IL-4 îmbunătățește integritatea celulei epiteliale intestinale [30]. IL-6 poate juca un rol în protejarea celulelor intestinale împotriva apoptozei secundare hipoxiei sau altor injurii severe [31]. IL-7 este implicată în primul rând în formarea țesutului limfoid intestinal [32]. S-a demonstrat că IL-1 induce proliferarea celulelor epiteliale intestinale și creșterea consumului de nutrienți. IL-1 are de asemenea, un rol demonstrat de a induce expresia factorului de accelerare a degradării, care este responsabil de degradarea complementului activat (rol de protecție împotriva activării complementului) [37].

**Rolul laptelui matern în prevenirea dezvoltării EUN:**

Factorii de creștere, cum ar fi EGF, TGF- $\alpha$  și IGF-1 și mulți alții (care sunt aceiași FT din LA), provoacă efecte trofice asupra IGI neonatal și promovează proliferarea și diferențierea celulelor epiteliale [63]. Acești factori favorizează o fluctuație rapidă a enterocitelor de la cripta la vârful vilozității. Mai multe peptide ale laptelui uman cu efect antimicrobian (lactoferina) sunt capabile să influențeze dezvoltarea intestinală [64,65]. Lactoferina se găsește în colostru și în laptele matern matur și promovează diferențierea intestinală [66]. Într-un studiu amplu prospectiv, laptele matern a manifestat un rol protector împotriva EUN. EGF, care este prezent în laptele matern, limitează, de asemenea, leziunea ileală a acizilor biliari și a fost dovedit rolul ei protector împotriva NEC [69]. Oligozaharidele din laptele uman (HMO) sunt prezente în cantități mari în laptele matern și greu digerabile / absorbite de copil, dar traversează bariera și prezintă activități majore [7].

Prebioticele inhibă infecția prin acidificarea lumenului intestinal. Noile dovezi demonstrează că HMO inhibă direct inflamația prin modularea căilor de semnalizare. Good și colab. au sugerat că prezența HMO în laptele matern protejează împotriva EUN prin creșterea fluxului sangvin al mucoaselor [71]. Ei au demonstrat că această protecție a fost asigurată prin întreținerea perfuziei prin reglarea NO. Se consideră că diferiți factori din laptele matern au un rol de protecție împotriva EUN [73].

S-a demonstrat că mulți dintre factorii bioactivi conținuți în laptele uman sunt de asemenea, prezenți în LA [74]. Acest lucru a dus la ipoteza că dacă laptele matern are rol de protecție împotriva dezvoltării EUN, LA ar putea fi administrat postnatal. Ar avea același grad de protecție împotriva EUN din cauza multor proprietăți similare ale acestor două medii biologice. Acest lucru a condus la studii ulterioare care vizează demonstrarea unor asemănări în mecanismele de protecție oferite de LA și de laptele matern împotriva EUN.

#### **Mecanismul de protecție al LA și al laptelui matern împotriva dezvoltării EUN:**

După ce multe studii au demonstrat efectele protectoare ale LA și ale laptelui matern

împotriva EUN, a fost important să se elucideze mecanismele implicate. Jantscher-Krenn și colab. [86] au arătat că oligozaharidele din laptele uman, în special complexe de glicani sunt prezente în laptele uman și sunt responsabili pentru efectele benefice în EUN la șobolani neonatali. Dacă această cercetare poate fi transpusă la EUN la nou-născuții umani, poate preveni sau reduce povara EUN la nou-născuți. Good și colab. au demonstrat efectele activării TLR4 mediate de LPZ asupra leziunii și reparării mucoaselor. Ei au emis ipoteza că LA poate inhiba semnalizarea TLR4 în cadrul intestinului fetal și atenuează EUN experimental [87]. În baza acestui studiu a fost demonstrat efectul protector al laptelui matern împotriva dezvoltării EUN[88]. S-au efectuat două studii importante pentru evidențierea efectelor protectoare ale LA și a laptelui matern împotriva dezvoltării EUN.

**Studiul 1:** Mecanismul LA față de dezvoltarea EUN (studiu în baza șoarecilor) [87]:

Epiteliul intestinal in utero: Good și colab. au demonstrat că livrarea de LPZ în intestinul fetal a dus la o creștere semnificativă a expresiei semnalizării TLR4 și a citokinelor proinflamatorii. Cu toate acestea, administrarea concomitentă de LA și LPZ în TGI reduce semnificativ dimensiunea semnalizării TLR4 în interiorul mucoasei intestinale. Aceste rezultate au demonstrat că LA ar putea inhiba semnalizarea TLR4 în intestinul fetal.

*Enterocite cultivate:* În a doua parte a studiului s-a emis ipoteza că EGF (un FT major regăsit în LA) a fost responsabil pentru inhibarea expresiei TLR4. Savanții au demonstrat că FEG a provocat o reducere

semnificativă a activării TLR4 mediată de LPZ, efecte care au fost absente când receptorul EGF (EGFR) a fost eliminat.

*Epiteliul intestinal epitelial:* Ei au demonstrat ulterior că LA a inhibat TLR4 semnalizarea prin EGFR în interiorul intestinului în curs de dezvoltare. Acest lucru a fost făcut prin administrarea LA + LPZ direct în TGI al feșilor de șoareci. Adăugarea unui inhibitor al EGFR a atenuat efectul protector al LA asupra semnalizării TLR4.

*Afecțiuni postnatale:* În cele din urmă au demonstrat că LA atenuează semnalizarea TLR4 în intestinul postnatal. Administrarea intravenoasă a LA atenuează în mod semnificativ severitatea EUN (reducerea expresiei iNOS în mucoasa intestinală, restaurarea și proliferarea enterocitelor, conservarea arhitecturii mucoaselor și o reducere semnificativă în scorurile histologice) la șoarecii la care EUN a fost indusă de hipoxie și alimentația cu formulă.

Studiul a identificat activarea EGFR ca fiind o cale posibilă care duce la inhibarea TLR4 în cadrul TGI fetal și neonatal. Savanții au demonstrat, de asemenea, că FEG, care este prezent în abundență în LA, a mediat această cale. Constatările lor au subliniat rolul LA în protecția împotriva EUN.

**Studiul 2:** Mecanismul de protecție al laptelui matern împotriva dezvoltării EUN (studiu pe șoareci) (88):

*Enterocitele cultivate:* Prima parte a studiului a demonstrat că tratamentul enterocitelor cu lapte matern a redus în mod semnificativ extinderea TLR4 indusă de LPZ mediată de activarea citokinelor proinflamatorii (similar cu administrarea LA).

In vivo: acest efect protector nu a fost observat la șoareci, sugerând că activarea EGFR poate fi responsabilă pentru un astfel de efect de protecție. S-a constatat, de asemenea, că laptele matern inhibă activarea TLR4 in vivo prin activarea EGFR.

*Dezvoltarea intestinului:* s-a demonstrat că tratamentul șoarecilor cu laptele matern scade semnificativ apoptoza enterocitelor și a proliferării care se observă în modelele experimentale ale EUN. În intestinul în curs de dezvoltare, administrarea de lapte + inhibitor al LPZ + EGFR sau adăugarea de lapte de mamă cu EGF au inversat aceste efecte de protecție (similare cu LA).

În rezumat, cele două studii au demonstrat că atât laptele matern, cât și AF au atenuat EUN prin inhibarea semnalizării TLR4 prin activarea EGFR. Faptul că EGF este prezent în cantități mari în laptele matern și în LA a generat o mare posibilitate de utilizare a LA ca mediu și fluid pentru a împiedica dezvoltarea EUN la prematuri.

#### **Efectul de protecție al LA în prevenirea EUN:**

Siggers și colab. au folosit LA porcine de la 30 de porci prematuri. Pentru prima parte a studiului, LA a fost suplimentat în timpul administrării parentera-



le și ulterior nutriției LA a fost suplimentat numai în timpul alimentației enterale. O varietate de metode au fost apoi folosite pentru a evalua TGI pentru semne de EUN. Porcii hrăniți cu LA în timpul alimentației parenterale și enterale au avut scoruri EUN macroscopice mai mici în comparație cu cei care nu au fost hrăniți, totuși, nu a existat nicio diferență în scorurile EUN atunci când porcii au fost hrăniți cu LA numai în timpul alimentării enterale. Creșterea absorbției de galactoză a fost observată la administrarea LA în comparație cu porcii hrăniți cu formula. Mediatori, cum ar fi IL-1 și TNF- $\alpha$  au fost identificați la porcii hrăniți cu LA în timpul tratamentului atât parenteral, cât și în faza nutrițională enterală, fiind evaluați prin analiza microradiografiei TGI.

Producția TNF- $\alpha$  a arătat o scădere dependentă de doză la concentrații sporite de LA, evidențiind proprietățile specifice antiinflamatorii ale LA. De asemenea s-a demonstrat că administrarea postnatală de LA porcin ca nutriție enterală minimală la prematuri a dus la o creștere în greutate corporală, modificări ale colonizării bacteriene, a redus severitatea EUN și a indus diferența de expresie a ARNm care codifică genele implicate în răspunsurile inflamatorii intestinale. Efectele benefice ale LA au fost observate numai atunci când LA a fost furnizat atât ca o nutriție enterală minimală în timpul alimentației parenterale și următoarea perioadă de alimentație enterală, în timp ce numai LA în timpul perioadei enterale nu au avut efecte similare.

Un subiect important pe care îl are studiul este faptul că activitatea de promovare a creșterii LA la nivelul celulelor intestinale fetale este mai mică în comparație cu laptele matern [57] și concentrațiile factorilor imunomodulatori, cum ar fi TGF- $\alpha$ , sunt doar 10-15% din cele regăsite în colostru [89].

A fost investigat, de asemenea, rolul administrării LA la nivel enteral asupra incidenței și severității EUN experimentale [56]. A fost arătată o incidență semnificativ scăzută și severitate scăzută a EUN la puii de șobolan care au primit 30% LA în comparație cu grupul martor (șobolani care au fost hrăniți cu formulă pură). S-a demonstrat, de asemenea, că suplimentarea cu LA sporește expresia tisulară redusă a citokinelor inflamatorii la puii de șobolan.

În acest studiu, s-a stabilit că LA a crescut semnificativ proliferarea celulelor, migrarea și supraviețuirea *in vitro*. Acest efect a fost blocat atunci când a fost adăugat un inhibitor al receptorului HGF. Savanții au identificat HGF ca fiind o componenta bioactivă-cheia LA. Aceste descoperiri au subliniat faptul că LA înghițit are efect de maturare în intestinul în curs de dezvoltare.

EUN este o boală a prematurului și se poate datora faptului că nașterea prematură duce la întreruperea înghițirii de LA și, prin urmare, rata de disponibilitate mică a factorilor trofici ai LA face prematurii mai

vulnerabili la EUN. Acest fapt sugerează posibilitatea că suplimentarea enterală cu LA la prematuri poate fi o modalitate potențială de a furniza factorii trofici pe care copilul l-ar fi primit ca făt *in utero*.

#### **Rolul celulelor stem amniotice:**

Celulele stem au devenit o opțiune clinică terapeutică pentru alte boli inflamatorii intestinale care prezintă unele caracteristici ale EUN, cum ar fi boala inflamatorie intestinală [92]. Celulele stem pentru astfel de tulburări sunt derivate din măduva osoasă. Aplicarea LA derivată din celule stem este o metodă nouă și este specifică pentru prevenirea și tratamentul EUN. În prezent, acest potențial al celulelor stem LA este un domeniu cu o cercetare extrem de activă.

Epiteliul intestinal are o rată de diviziune extrem de rapidă, întregul epiteliu fiind reînnoit la fiecare 4-5 zile [93]. Celulele stem intestinale din criptă se divid foarte repede, ceea ce generează celule care se diferențiază în enterocite, celule entero-endocrine și alte epiteliocite specializate, care apoi migrează spre vârful vilozității.

La vârful vilozității, apoptoza este responsabilă de circulația normală a celulelor epiteliale [95]. Aceasta este urmată de clearance-ul autofagic al resturilor apoptotice. În condiții normale, rata de proliferare în cripte este egală cu rata de pierdere de celule la vârful prin apoptoză și autofagie. EUN se caracterizează prin apoptoză crescută, observată atât în studiile experimentale [96] cât și în EUN umană [97]. Dovezi recente sugerează, de asemenea, că autofagia este crescută în EUN experimentală și umană [98].

Descoperirea celulelor stem în LA a condus la cercetări în privința efectului lor asupra EUN. Prezența unei subpopulații a celulelor LA cu caracteristici mezenchimale, care au putut să prolifereze *in vitro* mai rapid decât celulele fetale și cele adulte comparabile au fost descrise în 2001 [100]. Ulterior, s-a demonstrat că LA poate fi o sursă abundentă de celule fetale care prezintă un potențial de diferențiere similar cu cel al celulelor stem derivate din măduva osoasă [101]. Un studiu publicat în 2009 a emis ipoteza că celulele progenitoare intestinale din LA (celulele stem LA) pot oferi o strategie nouă pentru reintegrarea intestinală [103]. Pentru a aborda această ipoteză, autorii au încercat să caracterizeze markerii de celule stem intestinale în LA. S-a obținut LA de la șoareci, el fiind aspirat fără contact cu placenta. Ulterior, ARN a fost extras și rtPCR a fost efectuat pentru Lgr 5 și Musashi-1, markerii selectați ai celei stem intestinale pentru studiu. Celulele AF au fost de asemenea cultivate și extracția de proteine a fost necesară pentru imunobloturi pentru Lgr5 și Musashi-1. Studiul a demonstrat că celulele LA la șoareci au exprimat Lgr 5 încă de la 13,5 săptămâni de gestație, în timp ce Musashi-1 a fost exprimată în primele 12,5 săptămâni de gestație. Ambii markeri au fost exprimați în LA uman începând cu cea de-a 14-a săptămână de gestație. Acest studiu a

demonstrat definitiv că celulele LA exprimă markerii de celule stem intestinale și posibilitatea de a obține celulele progenitoare din LA au reprezentat o etapă critică în ceea ce privește utilizarea lor potențială în vindecarea tulburărilor intestinale secundare la EUN.

#### **Bariere în utilizarea celulelor stem ale LA și viitoarele direcții:**

Celulele stem LA sunt o sursă potențială de celule pentru aplicații terapeutice. Cu toate acestea, un important obstacol în calea fabricării celulelor stem de calitate clinică este nevoia de bune practici de fabricare pentru crioconservarea, depozitarea și distribuția acestor celule.

Majoritatea metodelor actuale de crioconservare utilizează crioprotectorul potențial toxic dimetil-sulfoxid în prezența proteinelor din serul animal care împiedică utilizarea directă a aceste celule în aplicațiile terapeutice umane. Un studiu realizat de Seo și colab. a demonstrat că celulele stem LA pot fi conservate cu un sfert din concentrația standard de dimetil-sulfoxidul după adăugarea dizaharidelor, antioxidanților și inhibitorilor de caspază [107].

#### **Preparate de lichid amniotic:**

Calhoun și colab. au inițiat studii privind administrarea enterală a preparatelor de lichid amniotic (PLA) [108]. Acest PLA este un factor steril, non - caloric, izotonic, care conține o soluție experimentală [108]. Cei doi factori de creștere ai acestei soluții - factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (rG-CSF) și eritropoietina recombinată (rEPO) - se găsesc abundent în laptele uman și LA, joacă un rol-cheie în intestinul în curs de dezvoltare și sunt relativ rezistenți la digestie [109]. Receptorii pentru G-CSF și EPO sunt abundenți pe suprafața luminală a vililor intestinali fetalii [109]. Pentru a furniza aceeași concentrație de G-CSF și EPO ca cea care este înghițită de făt în timpul trimestrului al doilea al sarcinii, rG-CSF și rEPO sunt concentrate de zece ori în PLA [109]. Pentru a evalua toleranța PLA administrată enteral la nou-născuții prematuri, 30 de pacienți au fost împărțiți în 3 grupe [110]. Fiecare grup a primit 5, 10 sau 20 ml / kg / zi de PLA timp de 3 zile zile. Nu a existat nici o dovadă de intoleranță măsurată prin creșterea reziduurilor gastrice, creșterea circumferenței abdominale, diaree, modificări ale tensiunii arteriale, erupție cutanată tranzitorie, EUN sau perforație intestinală. Acest studiu a arătat că administrarea enterală a unei soluții cu LA a fost bine tolerată în doze de până la 20 ml / kg / zi [110]. Un studiu realizat de Christensen și colab. a examinat gradul de intoleranță ale hranei printre sugarii cu greutate foarte mică la naștere după administrarea bolurilor gastrice orale ale unei soluții similare LA. Această soluție a fost administrată împreună cu lapte și a fost întreruptă administrarea atunci când alimentările cu lapte au constituit 80 ml / kg / zi.

Deși potențialul pentru administrarea postnatală a LA este interesant, rămân multe probleme etice în

ceea ce privește colectarea și utilizarea LA, inclusiv:

a) Cum ar trebui să fie colectat LA? Prin amniocenteză sau imediat înainte de naștere?

b) Care este vârsta gestațională optimă pentru colectarea LA?

c) Deoarece nașterea vaginală poate contamina LA, acesta ar trebui să fie colectat numai în timpul cezarienelor dacă nu a fost colectat prin amniocenteză?

d) LA utilizat trebuie să fie recoltat exclusiv de la mama nou-născutului sau poate exista un "donator de LA"?

e) În cazul mamei care nasc prematur, LA poate fi utilizat, chiar dacă riscul de contaminare secundar cu corioamnionita este relativ mare?

f) Sunt oare necesare studii suplimentare pe animale, în afara studiilor efectuate pe șobolani și șoareci, pentru a evalua impactul continuu și siguranța administrării LA?

g) Care este metoda adecvată de sterilizare eficientă a LA?

h) Este posibil ca celulele stem LA să fie administrate în condiții de siguranță fără a cauza alte efecte dăunătoare?

Asemenea probleme etice și de stocare demonstrează că suntem încă în faza incipientă de utilizare a LA ca o posibilă opțiune terapeutică. Cu toate acestea, rolul LA în tratamentul EUN este o zonă extrem de interesantă de cercetare.

Există dovezi de cercetare care demonstrează rolul benefic al suplimentelor de LA. Cu toate acestea, prima regulă în medicină este "nu dăuna" și, prin urmare, se impun în continuare studii și experiențe controlate, randomizate, privind respectarea regulilor de prelevare, stocare și utilizare a LA. Rezultatele lor sunt esențiale înainte ca LA să poată fi utilizat de rutină și în condiții de siguranță.

#### **Bibliografie:**

1. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal Necrotizing Enterocolitis. *Annals of Surgery* 1978; 187(1):1-7.

2. Warner BB, Tarr PI. Necrotizing enterocolitis and preterm infant gut bacteria. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2016;21(6):394-9.

3. Thompson AM, Bizzarro MJ. Necrotizing Enterocolitis in Newborns. *Drugs* 2008;68(9):1227-38.

4. Patel RM, Kandefor S, Walsh MC et al. Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):331-40

5. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *The Lancet* 2006;368(9543):1271-83.

6. Panigrahi P. Necrotizing Enterocolitis. *Pediatric Drugs* 2006;8(3):151-65.

7. Pickard SS, Feinstein JA, Popat RA, Huang L, Dutta S. Short- and Long-Term Outcomes of Necrotizing Enterocolitis in Infants With Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 2009;123(5).

8. Ganapathy V, Hay JW, Kim JH. Costs of necrotizing enterocolitis and cost effectiveness of exclusively human milk-based products in feeding extremely premature infants. *Breastfeed Med.* 2012 Feb;7(1):29-37
9. Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, Lawrence RA, Gould JB, Lee HC. Impact of donor milk availability on breast milk use and necrotizing enterocolitis rates. *Pediatrics.* 2016;137(3):1-8.
10. Lemyre B, Xiu W, Bouali NR, et al. A Decrease in the Number of Cases of Necrotizing Enterocolitis Associated with the Enhancement of Infection Prevention and Control Measures during a Staphylococcus aureus Outbreak in a Neonatal Intensive Care Unit. *Infection Control & Hospital Epidemiology* 2012;33(01):29-33.
11. Anand RJ, Leaphart CL, Mollen KP, Hackam DJ. The Role Of The Intestinal Barrier In The Pathogenesis Of Necrotizing Enterocolitis. *Shock* 2007;27(2):124-33.
12. Sodhi CP, Shi XH, Richardson WM et al. Toll-like receptor-4 inhibits enterocyte proliferation via impaired  $\beta$ -catenin signaling in necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology* 2010;138:185-196
13. Lu P, Sodhi CP. & Hackam DJ. Toll-like receptor regulation of intestinal development and inflammation in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Pathophysiology* 2014;21:81-93
14. Vongbhavit K, Underwood MA. Prevention of necrotizing enterocolitis through manipulation of the intestinal microbiota of the premature infant. *Clin. Ther.* 2016;38:716-732
15. Arboleya S, Ang L, Margolles A, et al. Deep 16S rRNA metagenomics and quantitative PCR analyses of the premature infant fecal microbiota. *Anaerobe* 2012;18(3):378-80.
16. Caplan MS, Simon D, Jilling T. The role of PAF, TLR, and the inflammatory response in neonatal necrotizing enterocolitis. *Seminars in Pediatric Surgery* 2005;14(3):145-51.
17. Hackam DJ, Upperman JS, Grishin A, Ford HR. Disordered enterocyte signaling and intestinal barrier dysfunction in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *Semin Pediatr Surg* 2005;14(1):49-57
18. Ford HR, Watkins S, Reblock K et al: The role of inflammatory cytokines and nitric oxide in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 1997;32:275-282.
19. Underwood MA, Sherman MP. Nutritional Characteristics of Amniotic Fluid. *NeoReviews* 2006;7(6).
20. Brace RA. Physiology of amniotic fluid volume regulation. *Clin Obstet Gynecol.* 1997;40(2):280-289
21. Trahair JF, Harding RR. «Ultrastructural anomalies in the fetal small intestine indicate that fetal swallowing is important for normal development: an experimental study.» *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 420(4); 305-312.
22. Trahair JF, Harding R. «The role of ingestion in the development of the small intestine in fetal sheep.» *Q J Exp Physiol* 71(1): 99-104.
23. Condino AA, Barleycorn AA, Lu W, Maheshwari A, Christensen RD, Calhoun DA. Abnormal Intestinal Histology in Neonates with Congenital Anomalies of the Gastrointestinal Tract. *Neonatology* 2004;85(3):145-50.
24. Drozdowski L, Thomson AB. Intestinal hormones and growth factors: Effects on the small intestine. *World J Gastroenterol* 2009;15(4):385-406.
25. Maheshwari A. Role of cytokines in human intestinal villous development. *Clin Perinatol.* 2004;31(1):143-155
26. Mohankumar K, Namachivayam K, Ho TT, Torres BA, Ohls RK, Maheshwari A. Cytokines and growth factors in the developing intestine and during necrotizing enterocolitis. *Semin Perinatol* 2017;41(1):52-60
27. Juul SE, Ledbetter DJ, Joyce AE, Dame C, Christensen RD, Zhao Y. Erythropoietin acts as a trophic factor in neonatal rat intestine. *Gut* 2001;49:182-189.
28. Calhoun DA, Lunoe M, Du Y, Christensen RD. Granulocyte colony- stimulating factor is present in human milk and its receptor is present in human fetal intestine. *Pediatrics.* 2000;105(1):e7
29. Barmeyer C, Horak I, Zeitz M, Fromm M, Schulzke JD. The interleukin-2-deficient mouse model. *Pathobiology* 2003;70:139-142
30. Hogaboam CM, Vallance BA, Kumar A et al. Therapeutic effects of interleukin-4 gene transfer in experimental inflammatory bowel disease. *J Clin Invest* 1997;100:2766-76
31. Rollwagen F, Yu Z-Y, Li Y-Y, Pacheco N. IL-6 Rescues Enterocytes from Hemorrhage Induced Apoptosis in Vivo and in Vitro by abcl-2 Mediated Mechanism. *Clinical Immunology and Immunopathology* 1998;89(3):205-13.
32. Welniak LA, Khaled AR, Anver MR et al. Gastrointestinal cells of IL-7 receptor null mice exhibit increased sensitivity to irradiation. *J Immunol* 2001;166:2924-28.
33. Peterson RL, Bozza MM, Dorner AJ. Interleukin-11 induces intestinal epithelial cell growth arrest through effects on retinoblastoma protein phosphorylation. *Am J Pathol* 1996;149:895-902.
34. Takahata Y, Takada H, Nomura A et al. Interleukin-18 in human milk. *Pediatr Res* 2001;50:268-72.
35. Madsen KL. Inflammatory bowel disease: lessons from the IL-10 gene-deficient mouse. *Clin Invest Med* 2001;24:250-7.
36. Lonergan M, Aponso D, Marvin KW et al. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL), TRAIL receptors, and the soluble receptor osteoprotegerin in human gestational membranes and amniotic fluid during pregnancy and labor at term and preterm. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3835-44.
37. Cummins AG, Thompson FM. Effect of breast milk and weaning on epithelial growth of the small intestine in humans. *Gut* 2002;51:748-754
38. Tremblay E, Monfils S, Menard D. Epidermal growth factor influences cell proliferation, glycopro-

- teins, and lipase activity in human fetal stomach. *Gastroenterology* 1997;112:1188–96.
39. Dvorak B, Williams CS, McWilliam DL et al. Milk-borne epidermal growth factor modulates intestinal transforming growth factor- $\alpha$  levels in neonatal rats. *Pediatr Res* 2000;47:194–200.
40. Bloomfield FH, Bauer MK, van Zijl PL, Gluckman PD, Harding JE. Amniotic IGF-I supplements improve gut growth but reduce circulating IGF-I in growthrestricted fetal sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282(2):E259–69.
41. Burrin DG, Stoll B. Key nutrients and growth factors for the neonatal gastrointestinal tract. *Clin Perinatol* 2002;29:65–96.
42. Vuorela P, Andersson S, Carpen O, Ylikorkala O, Halmesmaki E. Unbound vascular endothelial growth factor and its receptors in breast, human milk, and newborn intestine. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1196–201.
43. Chailier P, Basque JR, Corriveau L, Menard D. Functional characterization of the keratinocyte growth factor system in human fetal gastrointestinal tract. *Pediatr Res* 2000;48:504–10.
44. Maheshwari A, Lu W, Lacson A et al. Effects of interleukin-8 on the developing human intestine. *Cytokine* 2002;20:256–67.
45. Battersby AJ, Khara J, Wright VJ, Levy O, Kampmann B. Antimicrobial Proteins and Peptides in Early Life: Ontogeny and Translational Opportunities. *Frontiers in Immunology*. 2016;7
46. Espinoza J, Chaiworapongsa T, Romero R, et al. Antimicrobial peptides in amniotic fluid: defensins, calprotectin and bacterial/permeability-increasing protein in patients with microbial invasion of the amniotic cavity, intra-amniotic inflammation, preterm labor and premature rupture of membranes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2003;13(1):2–21.
47. Salzman NH, Polin RA, Harris MC et al. Enteric defensin expression in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 1998;44:20–6
48. Jenke ACW, Zilbauer M, Postberg J, Wirth S. Human  $\beta$ -defensin 2 expression in ELBW infants with severe necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2012;72:513–20
49. Cohen S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal. *J Biol Chem* 1962;237:1555–62
50. Playford RJ, Wright NA. Why is epidermal growth factor present in the gut lumen? *Gut* 1996;38:303–305
51. Lacy ER. Epithelial Restitution in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1988;10.
52. Playford RJ, Marchbank T, Calnan DP, Calam J, Royston P, Batten JJ et al. Epidermal growth factor is digested to smaller, less active forms in acidic gastric juice. *Gastroenterology* 1995;108:92–101
53. Dvorak B, Halpern MD, Holubec H et al. Epidermal growth factor reduces the development of necrotizing enterocolitis in a neonatal rat model. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;282(1):G156–64.
54. Clark JA, Doelle SM, Halpern MD et al. Intestinal barrier failure during experimental necrotizing enterocolitis: protective effect of EGF treatment. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291(5):G938–49
55. Clark JA, Lane RH, MacLennan NK et al. Epidermal growth factor reduces intestinal apoptosis in an experimental model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(4):G755–62
56. Jain SK, Baggerman EW, Mohankumar K et al. Amniotic fluid-borne hepatocyte growth factor protects rat pups against experimental necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;306(5):G361–69
57. Hirai C, Ichiba H, Saito M, Shintaku H, Yamano T, Kusuda S. Trophic effect of multiple growth factors in amniotic fluid or human milk on cultured human fetal small intestinal cells. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:524–528
58. Claud EC, Savidage T, Walker WA. Modulation of human intestinal epithelial cell IL-8 secretion by human milk factors. *Pediatr Res* 2003;53:419–425
59. Maheshwari A, Kelly DR, Nicola T et al. TGF- $\beta$ 2 suppresses macrophage cytokine production and mucosal inflammatory responses in the developing intestine. *Gastroenterology* 2011;140:242–253
59. Letterio JJ, Geiser AG, Kulkarni AB, Roche NS, Sporn MB, Roberts AB. Maternal rescue of transforming growth factor beta 1 null mice. *Science*. 1994;264(5167):1936–38
60. Leberman DA, Edmiston JS. The role of TGF- $\beta$  in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes. *Microbes Infect*. 1999;1(15):1297–1304.
61. Semba RD, Juul SE. Erythropoietin in human milk: physiology and role in infant health. *J Hum Lact*. 2002;18(3):252–61
62. Commare CE, Tappenden KA. Development of the infant intestine: implications for nutrition support. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:159–73.
63. Newburg DS, Walker WA. Protection of the neonate by the innate immune system of developing gut and of human milk. *Pediatr Res*. 2007;61:2–8
64. Goldman AS, Garza C, Nichols BL, Goldblum RM. Immunologic factors in human milk during the first year of lactation. *J Pediatr*. 1982; 100:563–67.
65. Buccigrossi V, De Marco G, Bruzzese E et al. Lactoferrin induces concentration dependent functional modulation of intestinal proliferation and differentiation. *Pediatr Res*. 2007; 61:410–14.
66. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotizing enterocolitis. *Lancet*. 1990;336(8730):1519–23.
67. Halpern MD, Dvorak B. Does abnormal bile acid metabolism contribute to NEC? *Semin Perinatol*. 2008;32(2):114–21
68. Halpern MD, Holubec H, Saunders TA et al. Bile

acids induce ileal damage during experimental necrotizing enterocolitis. *Gastroenterology*. 2006;130(2):359–70

69. Newburg DS, He Y. Neonatal Gut Microbiota and Human Milk Glycans Cooperate to Attenuate Infection and Inflammation. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(4):814–26

70. Good M, Sodhi CP, Yamaguchi Y, et al. The human milk oligosaccharide 2'-fucosyllactose attenuates the severity of experimental necrotizing enterocolitis by enhancing mesenteric perfusion in the neonatal intestine. *British Journal of Nutrition* 2016;116(07):1175–87.

71. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009 Jan;29(1):57–62

72. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ. Evidence based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(7):875–84.

73. Siggers J, Ostergaard MV, Siggers RH et al. Postnatal amniotic fluid intake reduces gut inflammatory responses and necrotizing enterocolitis in preterm neonates. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2013;304(10):G864–75

74. Stadnyk AW. Cytokine production by Epithelial Cells. *FASEB J*. 1994;8:1041–47

75. Yang SK, Eckmann L, Panja A, Kagnoff MF. Differential and Regulated Expression of C-X-C, C-C and C-Chemokines by human colon epithelial cells. *Gastroenterology*. 1997;113:1214–23

76. Muzio M, Natoli G, Saccani S, Levrero M, Mantovani A. The human toll signaling pathway: divergence of nuclear factor kappaB and JNK/SAPK activation upstream of tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6). *J Exp Med*. 1998;187:2097–2101

77. Nanthakumar NN, Fusunyan RD, Sanderson I, Walker WA. Inflammation in the developing human intestine: A possible pathophysiologic contribution to necrotizing enterocolitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(11):6043–8.

78. Jilling T, Simon D, Lu J et al. The roles of bacteria and TLR4 in rat and murine models of necrotizing enterocolitis. *J. Immunol*. 2006;177:3273–82.

79. Sharma R, Tepas JJ, III ML et al. Neonatal gut barrier and multiple organ failure: role of endotoxin and proinflammatory cytokines in sepsis and necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg*. 2007;42:454–61.

80. Chan KL, Ho JC, Chan KW, Tam PK. A study of gut immunity to enteral endotoxin in rats of different ages: a possible cause for necrotizing enterocolitis. *J. Pediatr. Surg*. 2002;37:1435–40.

81. Akira, SK, Takeda T, Kaisho. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat. Immunol*. 2001;2:675–80.

82. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette *spatzle/Toll/cactus* controls the potent antifungal

response in *Drosophila* adults. *Cell*. 1996;86:973–83

83. Palsson-McDermott EM, O'Neill LAJ. Signal transduction by the lipopolysaccharide receptor, Toll-like receptor-4. *Immunology* 2004;113(2):153–62.

84. Leaphart CL, Cavallo J, Gribar SC et al. A critical role for TLR4 in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis by modulating intestinal injury and repair. *J Immunol*. 2007;179(7):4808–20.

85. Jantscher-Krenn, Zherebtsov M, Nissan C et al. The human milk oligosaccharide disialyllacto\_N-tetraose prevents necrotizing enterocolitis in neonatal rats. *Gut* 2012;61:1417–25.

86. Good M, Siggers RH, Sodhi CP et al. Amniotic fluid inhibits Toll-like receptor 4 signaling in the fetal and neonatal intestinal epithelium. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2012;109(28):11330–5

87. Good M, Sodhi CP, Egan CE et al. Breast milk protects against the development of necrotizing enterocolitis through inhibition of Toll-like receptor 4 in the intestinal epithelium via activation of the epidermal growth factor receptor. *Mucosal Immunol*. 2015 Sep;8(5):1166–79

88. Sangild PT, Mei J, Fowden AL, Xu RJ. The prenatal porcine intestine has low transforming growth factor-ligand and receptor density and shows reduced trophic response to enteral diets. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;296:R1053–62

89. Christensen RD, Havranek T, Gerstmann DR, Calhoun DA. Enteral administration of a simulated amniotic fluid to very low birth weight neonates. *J Perinatology* 2005;25:380–5.

90. Barney CK, Lambert DK, Alder SC, Scofield SH, Schmutz N, Christensen RD. Treating feeding intolerance with an enteral solution patterned after human amniotic fluid: a randomized, controlled, masked trial. *J Perinatology* 2007;27:28–31.

91. Cassinotti A, Annaloro C, Ardizzone S et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation without CD34+ cell selection in refractory Crohn's disease. *Gut* 2008;57:211–7

92. Eaton S, Zani A, Pierro A, De Coppi P. Stem cells as a potential therapy for necrotizing enterocolitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2013;13(12):1683–9

93. Clevers H, Batlle E. SnapShot: the intestinal crypt. *Cell* 2013;152:1198

94. Hall PA, Coates PJ, Ansari B, Hopwood D. Regulation of cell number in the mammalian gastrointestinal-tract - the importance of apoptosis. *J Cell Sci* 1994;107:3569–77

95. Jilling T, Lu J, Jackson M, Caplan MS. Intestinal epithelial apoptosis initiates gross bowel necrosis in an experimental rat model of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatr Res* 2004;55:622–9

96. Eaton S, Sebire NJ, Thyoka M, Pierro A. Histological and immunohistochemical features associated with outcome in neonatal necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24(1):51–6

97. Maynard AA, Dvorak K, Khailova L et al. Epidermal growth factor reduces autophagy in intestinal epithelium and in the rat model of necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2010;299:G614-22
98. Feng J, Besner GE. Heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor promotes enterocyte migration and proliferation in neonatal rats with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2007;42:214-20
99. Kaviani A, Perry TE, Dzakovic A, Jennigns RW, Ziegler MM, Fauza Do. The amniotic fluid as a source of cells for fetal tissue engineering. *J Pediatr Surg* 2001;36:1662-5
100. Prusa AR, Marton E, Rosner M et al. Oct-4-expressing cells in human amniotic fluid: a new source for stem cell research? *Hum Reprod* 2003;18:1489-93
101. Pesce M, Schöler HR. Oct-4: Gatekeeper in the Beginnings of Mammalian Development. *Stem Cells* 2001;19(4):271-8
102. Emami CN, Upperman J, Ford HR, et al. Amniotic fluid cells express intestinal stem cell markers of Lgr 5 and Musashi-1. *Journal of the American College of Surgeons* 2009;209(3).
103. Zani A, Cananzi M, Fascetti-Leon F et al. Amniotic fluid stem cells improve survival and enhance repair of damaged intestine in necrotising enterocolitis via a COX-2 dependent mechanism. *Gut*. 2014;63(2):300-9
104. Tessner TG, Muhale F, Riehl TE et al. Prostaglandin E2 reduces radiation-induced epithelial apoptosis through a mechanism involving AKT activation and bax translocation. *J Clin Invest* 2004;114:1676-85.
105. Gilroy DW, Colville-Nash PR, Willis D et al. Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nat Med* 1999;5:698-701.
106. Seo JM, Sohn MY, Suh JS, Atala A, Yoo JJ, Shon YH. Cryopreservation of amniotic fluid-derived stem cells using natural cryoprotectants and low concentrations of dimethylsulfoxide. *Cryobiology*. 2011;62(3):167-73
107. Calhoun DA, Christensen RD. Hematopoietic growth factors in neonatal medicine: The use of enterally administered hematopoietic growth factors in the neonatal intensive care unit. *Clinics in Perinatology*. 2004;31(1):169-82.
108. Smith CG. In the Critically Ill, Nothing-by-Mouth Infant, Would Enteral Administration of Simulated Amniotic Fluid Improve Feeding Tolerance Compared with the Current Practice of No Therapy? An Evidence-Based Review. *Neonatal Network: The Journal of Neonatal Nursing* 2011;30(2):105-15
109. Sullivan SE, Calhoun DA, Maheshwari A, et al. Tolerance of Simulated Amniotic Fluid in Premature Neonates. *Annals of Pharmacotherapy* 2002;36(10):1518-24
110. Corpeleijn WE, van Vliet I, de Gast-Bakker DA et al. Effect of enteral IGF-1 supplementation on feeding tolerance, growth, and gut permeability in enterally fed premature neonates. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2008; 46(2):184-90.

© Alina Alsatou

Alina Alsatou  
**MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA NOU-NĂSCUȚILOR ÎN DIFERITE PATOLOGII  
 ALE CORDONULUI OMBILICAL**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"*

Patologia perinatală este considerată un indicator principal al dezvoltării socio-economice a țării, stării de sănătate a populației, precum și al calității asistenței obstetricale și neonatale. Cu toate că diferite aspecte ale acestei probleme actuale sunt studiate de mult timp, în toată lumea se caută continuu metode de a micșora indicatorii perinatali, întrucât nu există

răspunsuri clare la mai multe aspecte ale ei.

Una dintre cele mai importante părți ale complexului fetoplacentar este cordonul ombilical. Ian Donald a menționat că viața bebelușului este menținută de cordon. O examinare minuțioasă a acestuia deseori evidențiază leziuni semnificative, care pot fi asociate cu rezultatele perinatale patologice.

Un mare interes prezintă studierea patologiei cordonului ombilical, care este prezentată de patologii *vasculare* (varice, aneurisme, tromboză, hematom); ale *gelatinei Warthon* (chisturi/pseudochisturi, edem, coarctarea ombilicului, hipoplazie); schimbări în funcție de: *poziție* (circulare, procedentă, prolaba-re); *infecție* sau *traumă* (funisită, calcinoză, scleroză); *vectorul de răsucire* (stânga, dreapta, mixt, lipsa răsucirii); *indexul de răsucire* (hipo- sau hiperrăsucire, torsione); *noduri* (nod veridic; nod fals – arterios, varicos, gelatinos).

Vasele ombilicale sunt derivate embrionar de la alantoidă la a 5-a săptămână de gestație. Momentul apariției unor patologii ale vaselor ombilicale nu este clar. Conform studiilor efectuate până în prezent, leziunile vasculare ale ombilicului sunt depistate către sfârșitul celui de-al 2-lea trimestru (22-27 s.a.), cu mai multă precizie fiind depistate în al 3-lea trimestru (30-34 s.a.) de sarcină. Gelatina Wharton joacă un rol important de protecție a cordonului ombilical și în prevenirea dilatării aneurismice. Aneurismele, în 71% cazuri, sunt amplasate în locul de inserție al cordonului ombilical placentar sau fetal, unde vasele ombilicale pătrund în placa corionică și, probabil, își pierd protecția mecanică pe care o asigură gelatina Wharton.

**Aneurismul venei ombilicale** se întâlnește în aproximativ 4% cazuri din patologii vasculare ale cordonului ombilical. Acesta reprezintă o dilatare localizată, fiind cu cel puțin 50% mai mare decât porțiunea nedilată sau având o dimensiune  $\geq 9$  mm (Fig.1) [3]. Orice condiție care provoacă o creștere a presiunii venoase reprezintă o cauză potențială a dilatării venei ombilicale.

Studiile inițiale ale aneurismului venei ombilicale au oferit informații contradictorii privind rezultatul perinatal, iar semnificația clinică a acestei constatări rămâne neclară. După datele unor autori, aneurismul venei ombilicale nu influențează asupra rezultatelor perinatale [28,51], cu toate că alți autori consideră că

acesta poate fi un factor de risc sporit pentru rezultatul nefavorabil al sarcinii cu rata mortalității perinatale de până la 44% (deregări de ritm cardiac, tromboza venei ombilicale, restricția de creștere intrauterină și moartea antenatală a fătului) [3,26]. Prevalența restricției de creștere intrauterină a fătului variază între 4% și 10%, fiind mai mare decât prevalența generală (în populație) de 3% [4]. Incidența decesului fetal intrauterin (IUFD) este de 4%-5%, fiind considerabil mai mare decât rata de 0,7% atestată în general în timpul sarcinii. Moartea antenatală a fătului poate să apară cel mai probabil între 27 și 30 de săptămâni de gestație, posibil din cauza riscului crescut de ruptură și tromboză a aneurismului venei ombilicale, ca urmare a fluxului sangvin crescut spre făt [9]. Cu toate că studiile anterioare au arătat o rată înaltă de mortalitate intrauterină, studiile recente demonstrează un rezultat mai favorabil pentru feteșii cu aneurism al venei ombilicale în absența altor anomalii structurale, deci factorul de prognostic principal pare a fi prezența altor anomalii asociate [8,27].

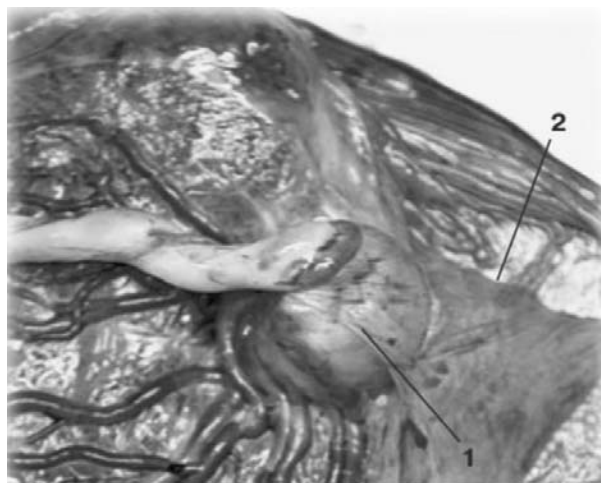


Fig. 1. Aneurismul venei ombilicale. 1 – varicoza venei ombilicale; 2 – inserția marginală a cordonului ombilical [52].

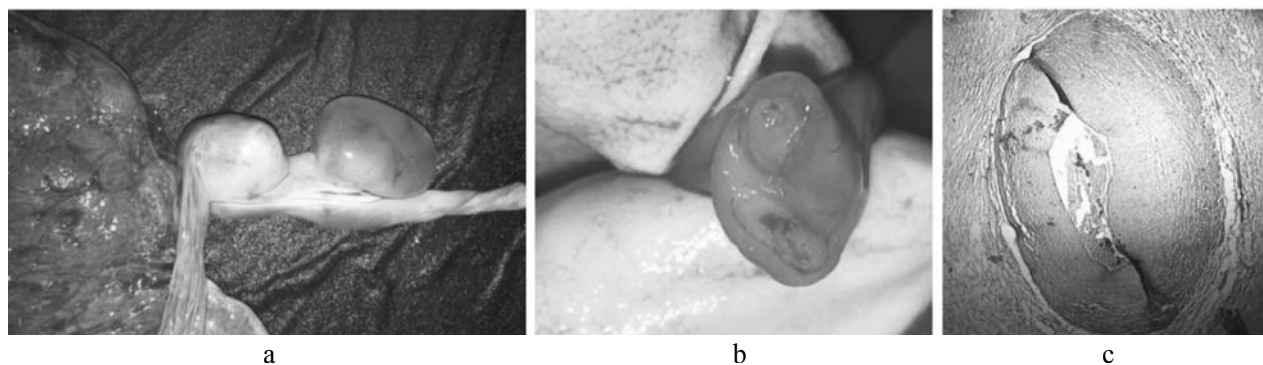


Fig. 2. a) Aneurism al arterei ombilicale în locul de inserție al cordonului ombilical și pseudochist al gelatinei Wharton; b) În secțiune 2 vase ale cordonului ombilical; c) Imaginea microscopică a aneurismului arterei ombilicale [31].

Totuși, anevrismul venei ombilicale rămâne o anomalie neelucidată până la capăt. Variabilitatea prognosticului poate să fie explicată prin incidența redusă a acestei anomalii în populație, lipsa unor criterii clare de diagnosticare și lipsa datelor certe în literatură [15].

**Anevrișmul arterei ombilicale** este o anomalie

rară, asociată cu un risc crescut de aneuploidie fetală, restricție de creștere intrauterină și deces fetal (Fig.2) [31]. Până în prezent, au fost raportate 15 cazuri de anevrișm al arterei ombilicale, dintre care numai patru copii au fost născuți vii cu cariotip normal (Tab.1) [5, 12,13,21,23,29,31,34,38,39,41,42,47].

Tabelul 1

**Rezumatul cazurilor de anevrișm ale arterei ombilicale descrise în literatură**

Nr. caz.	Referință	Determinarea AAU	Cariotip	Rezultate	Vasele cordului ombilical	Localizarea AAU pe cordon
1.	Fortune et al., [13] (1978)	După naștere	ND	Deces antenatal	3	Mijloc
2.	Siddiqi et al., [42] (1992)	30 s.a.	Sex masculin, cariotip - ND	Deces antenatal	AOU	Mijloc
3.	Jeffrey [23] (2001)	ND	ND	Deces antenatal	ND	La inserția placentară
4.	Berg et al., [5] (2001)	34 s.a.	Trisomia 18	Deces intranatal	3	Partea fetală
5.	Mysorekar et al., [29] (2002)	După naștere	46, XY	Nou-născut viu la 38 s.a.	3	Mijloc
6.	Sepulveda et al., 1 [39] (2003)	32 s.a.	Trisomia 18	Deses la a 50 zi de viață	AOU	La inserția placentară
7.	Sepulveda et al., 2 [39] (2003)	30 s.a.	Trisomia 18	Deces neonatal la 18 zi de viață	AOU	La inserția placentară
8.	Sepulveda et al., 3 [39] (2003)	35 s.a.	Trisomia 18	Deces neonatal la 1 zi de viață	AOU	La inserția placentară
9.	Weber et al., [47] (2007)	32 s.a.	46, XY	Deces antenatal	AOU	La inserția placentară
10.	Shen et al., [41] (2007)	22 s.a.	46, XY	Deces antenatal	AOU	Partea fetală
11.	Sentilhes et al., [38] (2007)	22 s.a.	46, XY	Deces antenatal	AOU	La inserția placentară
12.	Hill et al., [21] (2010)	27 s.a.	46, XY	Nou-născut viu la 28 s.a.	AOU	La inserția placentară
13.	Olog et al., [34] (2011)	28 s.a.	ND	Nou-născut viu la 31 s.a.	3	La inserția placentară
14.	Doehrman et al., [12] (2014)	21 s.a.	Cariotip normal, sexul - ND	Nou-născut viu la 32 s.a.	3	ND
15.	Neetha et al., [31] (2016)	33 s.a.	46, XX	Nou-născut viu la 36 s.a.	AOU	La inserția placentară

**N.B.!** AAU – anevrișm arterei ombilicale; ND – nu a fost determinat; AOU – artera ombilicală unică;

Deci, din rapoartele cazurilor prezentate anevrișmul arterei ombilicale a fost depistat preponderent la sfârșitul celui de-al doilea trimestru (22-27 săptămâni) și, mai ales, în al treilea trimestru de sarcină

(30-34 săptămâni), în majoritatea cazurilor fiind asociat cu deces fetal intrauterin și trisomia 18. În pofida faptului că în prezent anevrișmul poate fi identificat la examenul USG prenatal, uneori este imposibil de



a preveni moartea antenatală din cauza complicațiilor imprevizibile, așa ca tromboza acută sau ruptura anevrismului.

Anomaliile vasculare ale cordonului ombilical sunt asociate cu morbiditatea și mortalitatea perinatală înaltă. Prin urmare, este necesară o examinare ultrasonografică minuțioasă efectuată prenatal, cu acordarea atenției mai deosebite asupra naturii fluxului sangvin în situsul patologic al cordonului ombilical, ceea ce ar permite determinarea la timp a acestor anomalii și elaborarea unei conduite corecte.

**Chisturile ombilicale** se întâlnesc în 0,4-3,4% cazuri, devenind ușor detectabile la ultrasonografie de la 8-9 săptămâni de gestație, moment în care cordonul ombilical este bine dezvoltat [44,50].



Fig. 3. Chist al cordonului ombilical [32].

Doă tipuri principale de chisturi sunt descrise în literatura de specialitate: chisturi ombilicale **adevărate** (Fig.3), care sunt considerate resturi embriologice ale ductului allantois sau omfalomesenteric și **pseudochisturi** (Fig.2a), cunoscute și sub numele de chisturi ale gelatinei Wharton, rezultând din lichefierea membranei bogate în mucopolizaharide care înconjoară vasele ombilicale. În perioada postnatală, prezența stratului epitelial oferă posibilitatea de a diferenția chisturile adevărate de pseudochisturi, în timp ce la examenul USG prenatal este dificil de a le identifica [32,45].

Chisturile care apar în primul trimestru de sarcină dispar complet până la 20 de săptămâni și nu au semnificație clinică. Cu toate acestea, chisturile ombilicale persistente din al doilea și al treilea trimestru sunt mai frecvent asociate cu anomalii structurale ale peretelui abdominal și ale tractului urinar, adesea incluzând omfalocel și urachus, precum și aneuploidii – trisomia cromozomială 13 și 18 în particular [18,50]. Astfel, anomaliile fetale, aneuploidiile și complicațiile sarcinii corelează cu tipul de chist, cu termenul apariției în timpul gestației, mărimea și locația de-a lungul cordonului ombilical.

Jessop F. și colab. au apreciat corelația dintre **modificările în funcție de torsiune** în jurul axului longi-

tudinal, datorită răsucirii vaselor din cordon și rezultatele perinatale patologice în baza unei revizuirii a mai multor rapoarte [24].

Strong și colab. au elaborat un indice ombilical de răsucire (**UCI**) calculat prin împărțirea numărului total de spirale ombilicale la lungimea cordonului ombilical (în cm<sup>3</sup>) [43]. În toate studiile anterioare, torsiunea ombilicului a fost evaluată utilizând numai acest indice. La rândul lor, Ohno Ya. și colab. au studiat separat aceste valori și au elaborat indicele ombilical venos (**UvCI**) și arterial (**UaCI**) de răsucire, care au demonstrat, că în 69,5% cazuri gradul de răsucire al venei ombilicale diferă de cel al arterei ombilicale, care își schimbă și direcția torsiunii de-a lungul cordonului ombilical în 19 % [33]. Astfel, luând în considerare că indicele ombilical venos de răsucire (**UvCI**) nu s-a modificat de-a lungul cordonului ombilical, se consideră mai potrivit de a fi evaluat el decât **UaCI** (umbilical arterial coiling index) sau **UCI** (umbilical coiling index).

În studiile efectuate anterior autorii au demonstrat că feteții cu aceste anomalii ale cordonului ombilical ca hiper(hipo)răsucirea au prezentat un flux venos ombilical semnificativ scăzut, ceea ce a crescut riscul apariției dereglărilor de ritm cardiac (decelerații prolongate), restricției de creștere fetală, distresului fetal, scorului Apgar redus, anomaliilor congenitale fetale, inserției anormale a cordonului ombilical și decesului fetal intrauterin [7,24,33,35].

Efectuarea examenului ultrasonografic pe parcursul sarcinii al cordonului ombilical ar putea fi utilă în prognozarea rezultatelor perinatale patologice. Degan S. și colab. au raportat că UCI măsurat la USG cu 24 de ore înainte de naștere a avut o corelație pozitivă cu UCI postnatal [11]. Jo Y. și colab. au raportat că UCI măsurat în timpul celui de-al doilea trimestru de sarcină are importanță majoră în prognozarea rezultatelor perinatale [25]. Totuși, evaluarea ultrasonografică antenatală a cordonului ombilical are unele rezerve. De exemplu, în timpul sarcinii mature nu poate fi evidențiată întreaga lungime a cordonului ombilical. El poate fi examinat pe toată lungimea lui prin ultrasonografie în timpul sarcinii premature, iar tipul de răsucire al acestuia se poate modifica înainte de naștere. Qin și colab. au raportat că UCI măsurat prenatal la 20 de săptămâni de gestație are o corelație redusă cu UCI după naștere (postnatal) [36]. De Laat și colab. au concluzionat cu precizie că UCI prenatal nu corespunde cu UCI postnatal [10]. În viitor, va fi necesară examinarea ultrasonografică a fluxului venos ombilical ca predictor al rezultatelor perinatale patologice. Astfel, este important să ne concentrăm asupra studierii mai aprofundate a venei ombilicale și tipului ei de răsucire, în comparație cu cordonul ombilical în întregime.

Un mare interes prezintă studierea **nodurilor ombilicale**, care rareori, dar extrem de imprevizibil complică sarcina și pot fi veridice sau false. Nodul veridic

al cordonului ombilical pare a fi o complicație relativ obișnuită, care apare la 0,3%-1,3% din toate sarcinile [6,30]. Conform studiilor efectuate de Raisanen și colab., Bohîlța și colab., Navolan și colab., Wojciech și colab., factorii de risc materni și fetalii asociați cu nodul veridic al cordonului ombilical sunt următorii: vârsta maternă avansată, multiparitatea, obezitatea, avort spontan în anamneză, anemia, hipertensiunea arterială cronică, polihidramniosul, diabetul gestațional, sarcina prelungată, cordonul ombilical lung și făt de gen masculin [6,30,37,48]. Nodul veridic al cordonului ombilical rămâne deseori nedignosticat prena-

tal din cauza lipsei unor semne clinice sau funcționale, cu excepția vizualizării spontane la examenul USG, care necesită o examinare ulterioară atentă cu Doppler color și 3D HD Flow (Fig.4,5) [1,17,30]. Una dintre cele mai periculoase complicații este strangularea vaselor ombilicale, care ar putea opri circulația materno-fetală și determina grade diferite de asfixie fetală [2]. În cazul acestor patologii, studiile au demonstrat o incidență crescută de: acidoză fetală, masă mică pentru vârsta de gestație, restricție de creștere intrauterină, naștere prematură, scor Apgar scăzut în primul minut și moarte antenatală a fătului.

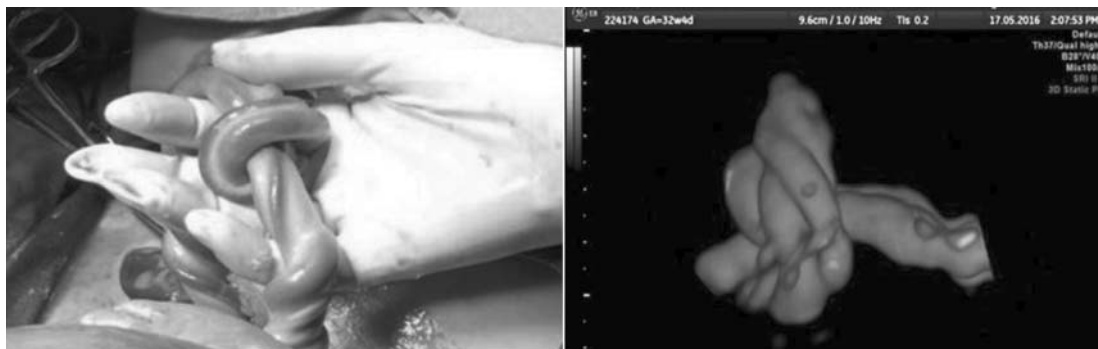


Fig. 4. Noduri veridice (USG cu Doppler color și 3D HD Flow).



Fig. 5. Noduri false (USG cu Doppler color și 3D HD Flow).

Majoritatea autorilor susțin că este posibil de intervenit în prevenirea deceselor fetale în timpul sarcinii, în caz că s-a diagnosticat nod veridic strâns [40,46]. Perfecționarea metodelor de diagnostic al nodului ombilical și apoi monitorizarea strictă a acestuia este cea mai bună modalitate de a obține un rezultat favorabil.

**Prolabarea cordonului ombilical** este o urgență obstetricală, în cazul căreia cordonul vine înainte sau în același timp cu partea fetală prezentată, fapt ce poate duce la o compresiune sau vasospasmul acestuia.

Consecințele sunt catastrofale pentru făt, incluzând morbiditatea gravă sau decesul fetal [22]. Este o complicație neobișnuită, dar periculoasă în timpul travaliului, cu o incidență raportată de 1 din 400-700 nașteri [14]. Rata mortalității perinatale asociată cu această complicație s-a îmbunătățit de la aproximativ

50% înainte de anii 1950 până la 10% în mai multe studii contemporane [16,19,49].

În timp ce prolapsul cordonului ombilical în marea majoritate a cazurilor este imprevizibil, totuși au fost identificați o serie de factori de risc, ca prezentația incorectă, polihidramniosul, nașterea prematură, sarcina multiplă, greutatea la naștere < 2500 g, nuliparitatea și factorii iatrogeni [19]. Studiile anterioare [14,16,49] au demonstrat prezența factorilor iatrogeni aproximativ în 50% din cazurile de prolaps de cordon, pe când ce Hehir M. și colab. au arătat că aceste cauze sunt responsabile pentru mai puțin de 15% de decese [20]. Luând în considerare că majoritatea cazurilor de prolaps ombilical sunt iatrogenice, se poate sugera că cel puțin unele dintre ele pot fi prevenite. Astfel, prolabarea cordonului ombilical rămâne o complicație, care necesită o acțiune imediată, un grad înalt de

vigilență clinică și nașterea rapidă pentru optimizarea rezultatului fetal.

Prin urmare, din analiza bibliografică, putem concluziona că sunt necesare cercetări suplimentare, care au o perspectivă mare pentru practica obstetricală. Rezultatele cercetărilor prezentate confirmă actualitatea și relevanța studierii patologiei cordonului ombilical pentru prognozarea și îmbunătățirea rezultatelor perinatale.

Există o arenă imensă pentru cercetarea în acest domeniu, deoarece ceea ce vedem este doar vârful unui aisberg. Problema ar trebui abordată și ar trebui dezvoltate echipamente și strategii noi pentru a analiza și a evita complicațiile cordonului. Aceasta ar reduce incidența morbidității și mortalității perinatale în viitor datorate patologieilor cordonului ombilical și va ajuta la realizarea așteptărilor pentru nașterea unui copil sănătos.

### Bibliografie

1. Abuhamad A. Three-dimensional ultrasound with color Doppler imaging of an umbilical cord true knot. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43(3):360.

2. Bakas P, Papadakis E, Hassiakos D, Liapis A. Second-trimester miscarriage and umbilical cord knot. Case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013; 40:448-51.

3. Bas-Lando M, Rabinowitz R, Samueloff A, et al. The prenatal diagnosis of isolated fetal varix of the intra-abdominal umbilical vein is associated with favorable neonatal outcome at term: a case series. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288:33-39.

4. Beraud E, Rozel C, Milon J, et al. Umbilical vein varix: importance of ante- and post-natal monitoring by ultrasound. *Diagn Interv Imaging.* 2015;96:21-26.

5. Berg C, Geipel A, Germer U, Gleckner-Hofmann K, Gembruch U. Prenatal diagnosis of umbilical cord aneurysm in a fetus with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17:79-81.

6. Bohîlțea RE, Turcan N, Cîrstoiu M. Prenatal ultrasound diagnosis and pregnancy outcome of umbilical cord knot – debate regarding ethical aspects of a series of cases. *Journal of Medicine and Life* Vol. 9, Issue 3, July-September 2016, pp.297-301.

7. Chitra T, Sushanth YS, Raghavan S. Umbilical coiling index as a marker of perinatal outcome: An analytical study. *Obstet Gynecol Int* 2012: Article ID 213689.

8. Cohen A, Skornick-Rapaport A, Cohen Y, Mandel D, Rimon E. The influence of prolonged preterm premature rupture of the membranes on neonatal outcome of the presenting and non-presenting twin. *J ObstetGynecolReprod Biol.* 2014 Oct;181:28-31.

9. Cohen Y, Har-Tov J, Fait G, et al. Ultrasonographic evidence of intra-abdominal umbilical vein dilatation: is it a true varix? *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:412-416.

10. De Laat MW, Franx A, Nikkels PG, Visser GH. Prenatal ultrasonographic prediction of the umbilical

coiling index at birth and adverse pregnancy outcome. *UltrasoundObstetGynecol* 2006; 28:704-709.

11. Degani S, Lewinsky RM, Berger H, Spiegel D. Sonographic estimation of umbilical coiling index and correlation with Doppler flow characteristics. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 990-993.

12. Doehrmann P, Derksen BJ, Perlow JH, Clewell WH, et al. Umbilical artery aneurysm: a case report, literature review, and management recommendations. *Obstet Gynecol Surv.*2014;69:159-63.

13. Fortune DW, Ostor AG. Umbilical artery aneurysm. *Am J Obstet Gynecol.*1978;131:339-40.

14. Gabbay-Benziv R, Maman M, Wiznitzer A, Linder N, Yogev Y. Umbilical cord prolapse during delivery – risk factors and pregnancy outcome: A single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27:14-7.

15. Giannubilo S. R., Pasculli A., Cecchi A., Biagini A., Ciavattini A. Fetal Intra-abdominal Umbilical Vein Aneurysm. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2017; 72(9):547-552.

16. Gibbons C, O'Herlihy C, Murphy JF. Umbilical cord prolapse—changing patterns and improved outcomes: a retrospective cohort study. *Br J Obstet Gynaecol.* 2014;121:1705-8.

17. Guzikowski W, Kowalczyk D, WiÅ™ciek J. Diagnosis of true umbilical cord knot. *Arch medical sci AMS.* 2014;10:91-95.

18. Hannaford K, Reeves S, Wegner E. Umbilical cord cysts in the first trimester: are they associated with pregnancy complications? *J Ultrasound Med.* 2013;32(5):801-806.

19. Hehir MP, Hartigan L., Mahony R. Perinatal death associated with umbilical cord prolapse. *J. Perinat. Med.* 2017; 45(5): 565-570.

20. Hehir MP. Trends in vaginal breech delivery. *J Epidemiol Community Health.*2015;69:1237-9.

21. Hill AJ, Tomas H, Strong J, Elliot JP, Perlow JH. Umbilical artery aneurysm.

22. *ACOG.* 2010;116(2):559-62.

23. Holbrook BD, Phelan ST. Umbilical cord prolapse. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2013;40:1-14.

24. Jeffrey I. Intrapartum asphyxia and birth trauma. In: J Keeling, editor. *Fetal and*

25. *neonatal pathology.* London (UK): *Springer Verlag.* 2001;237-59.

26. Jessop FA, Lees CC, Pathak S, Hook CE, Sebire NJ. Umbilical cord coiling: Clinical outcomes in an unselected population and systematic review. *VirchowsArch* 2014; 464:105-112.

27. Jo YS, Jang DK, Lee G. The sonographic umbilical cord coiling in late second trimester of gestation and perinatal outcomes. *Int J Med Sci* 2011; 8: 594-598.

28. Lee SW, Kim MY, Kim JE, et al. Clinical characteristics and outcomes of antenatal fetal intra-abdominal umbilical vein varix detection. *Obstet Gynecol Sci.* 2014;57:181-186).

29. Melcer Y, Ben-Ami I, Wiener Y, et al. Long-term outcomes of children with umbilical vein varix diagnosed prenatally. *Prenat Diagn.* 2013;33:492–496.
30. Moshiri M, Zaidi SF, Robinson TJ, Bhargava P, Siebert JR, Dubinsky TJ, et al. Comprehensive 31. imaging review of abnormalities of the umbilical cord. *Radiographics* 2014;34(1):179–96.
32. Mysorekar V, Dandekar C, Sundari N. Umbilical artery aneurysm; report of a rare case. *Singapore J Obstet Gynecol.* 2002;33:51-53.
33. Navolan D-B, Sas I., Grigoraş D. et al., Reversible arterial redistribution in a fetus with true umbilical cord knot: case report and review of literature. *Rom J Morphol Embryol* 2015, 56(3):1211–1215.
34. Neetha M, Vyas et al., Prenatal Diagnosis of Umbilical Artery Aneurysm with Good Fetal Outcome *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2016 Jan, Vol-10(1): QD01-QD03.
35. Nguyen Marie, Addicott Benjamin, Chu Julia, Parham David & Kim Eugene Congenital Cyst of the Umbilical Cord, *Fetal and Pediatric Pathology,* 2016;35:5, 344-347.
36. Ohno Y, Terauchi M, Tamakoshi K. Perinatal outcomes of abnormal umbilical coiling according to a modified umbilical coiling index. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2016; Vol.42, No.11:1457–1463.
37. Olog A, Thomas JT, Peterson S, Cattanach S, et al. Large umbilical artery aneurysm with a live healthy baby delivered at 31 weeks. *Fetal Diagn Ther.* 2011;29:331-33.
38. Patil NS, Kulkarni SR, Lohitashwa R. Umbilical cord coiling in-dex and perinatal outcome. *J Clin Diagn-Res* 2013; 7: 1675–1677.
39. Qin Y, Lau TK, Rogers MS. Second-trimester ultrasonographic assessment of the umbilical coiling index. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 458–463.
40. Raisanen S, Georgiadis L, Harju M, Keski-Nisula L, Heinonen S. True umbilical cord knot and obstetric outcome. *Int J Gynaecol Obstet,* 2013, 122(1):18–21.
41. Sentilhes L, Vivet-Lefeuve A, Patrier S, Lefebvre-Lacocuille S, et al. Umbilical artery aneurysm in a severe growth-restricted fetus with normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2007;27:1059-61.
42. Sepulveda W, Corral E, Kottmann C, Illanes S, et al. Umbilical artery aneurysm: prenatal identification in three fetuses with trisomy 18. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21:292-96.
43. Sharma B. True Knot of the Umbilical Cord: A Case Report. *Global JMed Res.* 2013;13:32-34.
44. Shen O, Reinus C, Baranov A, Rabinowitz R, et al. Prenatal diagnosis of umbilical artery aneurysm: a potential lethal anomaly. *J Ultrasound Med.* 2007;26:251-53.
45. Siddiqi TA, Bendon R, Schultz D, Miodovnik M, et al. Umbilical artery aneurysm: prenatal diagnosis and management. *Obstet Gynecol.* 1992;80:530-33.
47. Strong TH, Jarles DL, Vega JS, Feldman DB. The umbilical coiling index. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 29–32.
48. Svigos J, Khurana S, Munt C, Sinhal S, Bernardo J. Presentation of an umbilical cord cyst with a surprising jet: a case report of a patent urachus. 2013;2:38.
50. Umeda S, Usui N, Kanagawa T, Yamamichi T, Nara K, Ueno T, et al. Prenatal and postnatal clinical course of an urachus identified as an allantoic cyst in the umbilical cord. *Eur J Pediatr Surg.* 2016;26(2):200–2.
51. Vasilj O, Matijevic R, Blagaic V, Miskovic B. Do we sometimes see too much? Prenatal diagnosis of a true umbilical cord knot. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015; 187:73–74.
52. Weber MA, Sau A, Maxwell DJ, Mounter NA, et al. Third trimester intrauterine fetal death caused by arterial aneurysm of the umbilical cord. *Pediatr Dev Pathol.* 2007;10:305-08.
53. Wojciech G, Dariusz K, Jacek W. Diagnosis of true umbilical cord knot. *Arch Med Sci* 2014; 10, 1: 91–95.
54. Ylä-Outinen A, Heinonen PK, Tuimala R. Predisposing and risk factors of umbilical cord prolapse. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1985;64:567–70.
55. Zangen R, Boldes R, Yaffe H, Schwed P, Weiner Z. Umbilical cord cysts in the second and third trimesters: significance and prenatal approach. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(3):296–301.
56. Коган Я.Э. Патология пуповины и ее роль в перинатальных осложнениях // Практическая медицина. 1(93)2016 - С. 22-25.
57. Чугунова Л.А., Стыгар А.М., Бойкова Ю.В., Еремина О.В., Дубова Е.А., Щеголев А.И., Гус А.И. Ультразвуковая пренатальная диагностика варикозного расширения вены пуповины. Ультразвуковая и Функциональная Диагностика № 1, 2013 с. 74-80.

# ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

© Anatolie Cotelnic, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga

Anatolie Cotelnic, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga  
**ANESTEZIA SPINALĂ ÎN OPERAȚIILE OBSTETRICALE ȘI GINECOLOGICE**  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”  
Catedra Anestezilogie și Reanimatologie Nr.2

## SUMMARY

### SPINAL ANESTHESIA IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL OPERATIONS

*Spinal anesthesia is a blockade of all types of somatic and autonomic sensitivity, including muscle relaxation and regional sympathectomy. Spinal anesthesia is widely used worldwide in clinics with obstetric-gynecological profile.*

**Introducere:** Anestezia spinală reprezintă prin sine o blocadă a tuturor tipurilor de sensibilitate somatică și vegetativă, cuprinzând o miorelaxare și de-simpatizare regională.

#### Ca toate metodele de analgezie, anestezia rahidiană are avantajele și dezavantajele sale:

Avantaje	Dezavantaje
-executarea rapidă a procedurii. -costul este scăzut. -cantitatea de analgezice folosite redusă (de medicamente). -analgezie rapidă și eficientă. -relaxarea musculară deplină. -riscul scăzut de intubare dificilă. -riscul scăzut de aspirație conținut gastric. -fără agenții depresori din anestezia generală. -în plan emoțional - primul contact cu nou-născutul. -scăderea pierderilor sangvine prin hemoragie sub anestezia lombo-regională. -scade incidența evenimentelor trombo-embolice. -contractții uterine adecvate. -efect minim asupra fătului. -restabilire postanestezică de scurtă durată.	-instalarea bruscă, cu posibile episoade de hipotensiune arterială. -durată limitată în timp. -posibilitatea apariției cefalei post puncție durală și a altor complicații.

#### Etapele parcurse în efectuarea rahianesteziei:

- -vizita preanestezică (examenul general, examenul local, explicarea pe scurt a procedurii, precizarea indicațiilor și contraindicațiilor).

- -premedicația.
- -rehidratarea (Ser fiziologic 500-100 ml).
- -așezarea în poziție corectă a pacientei.
- -puncția durală.
- -injectare lentă a anestezicului (1 ml / sec).
- -culcarea parturientei (în general în decubit lateral stâng). Se chestionează parturienta cu privire la apariția senzației de căldură însoțită de parestezii, senzație de picior greu, imposibilitatea ridicării picioarelor, se instruește parturienta să nu ridice capul până în postoperator (evitarea cefalei postrahianestezie).

- -supravegherea pacientei: ECG, TA, Ps, SpO<sub>2</sub>, temperatura, combaterea bradicardiei (atropină), hta (perfuzie), sedare (2,5-5mg diazepam).

- -supravegherea în postoperator (hidratare corectă).

#### Poziția parturientei în timpul puncției:

- -Poziție șezândă, la marginea mesei operatorii, cu capul flexat spre torace, umerii înclinați spre înainte.

- -Decubit lateral stâng, cu flexare a genunchilor spre abdomen și capul spre torace (poziție comodă a pacientei, cu o pernă sub cap).

- Repere: apofizele spinoase, creasta iliacă (linia Tuffier - corespunde spațiului intervertebral L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>).

**Incidente și accidente ale anesteziei locoregionale:**

- Complicații apărute în timpul efectuării anesteziei loco - regionale:

- Probleme tehnice în timpul puncției spațiului epidural sau subarahnoidian;

- Probleme legate de calitatea și durata blocului neuraxial;

- Prurit cutanat;

- Greață și vomă, determină:

- hipoxia SNC;

- supraactivitatea sistemului parasimpatic;

- efectele secundare ale adjuvanților;

- combinarea factorilor expuși.

- Dereglări respiratorii:

- bloc motor înalt și anestezie spinală „totală”;

- depresie a centrului respirator drept consecință a acțiunii opioizilor și a preparatelor sedative;

- ischemie a centrului respirator;

- Dereglări ale circulației sangvine:

- bradicardie și hipotonie arterială;

- stop cardiac;

- sincope vasovagale;

- aritmii.

- Reacții alergice.

**Complicații tardive ale anesteziei locoregionale:**

- Complicații neurologice și posttraumatice:

- cefalee;

- dereglări neurologice tranzitorii;

- sindrom al „cozii de cal” (retenție de urină, incontinență fecală, abolire a sensibilității perineale, pierderea funcției sexuale) ;

- dereglări ischemice ale măduvei;

- lezarea traumatică a măduvei;

- lezarea traumatică a rădăcinii măduvei;

- hematoame ale canalului rahidian;

- dureri în spate, legate de lezarea ligamentelor.

- Complicații septic:

- spondilită;

- absces epidural;

- meningită;

- arahnoidită;

- activarea herpesului latent.

**Complicații îndepărtate ale anesteziei locoregionale:**

- Arahnoidită aseptică;

- Chisturi subarahnoidiene și intramedulare;

- Formațiuni de volum.

**Contraindicații absolute pentru anestezia locoregională:**

- Refuzul pacientei de a efectua anestezia regională ;

- Lipsa celor necesare pentru aplicarea anesteziei regionale și contracararea complicațiilor ei (oxigen, mașină de anestezie, sac Ambu, soluții pentru infuzie, mijloace necesare pentru efectuarea anesteziei generale și a procedeeleor de reanimare);

- Hemoragia și hipotensiunea arterială;

- Coagulopatiile congenitale și dereglările siste-

mului de coagulare ;

- Trombocitopenia și/sau trombocitopenia sub 50000;

- Tratatamentul cu anticoagulante;

- Sepsis;

- Bacteriemie;

- Infecție, traumă ori tumoare în regiunea puncției ;

- Procesele organice intracraniene, bolile sistemului nervos central ;

- Alergia la anesteticele locale;

- Vagotonie pronunțată, sincope în anamneză, AV-blocade, sindromul slăbiciunii nodulului sinuzal;

- Sindrom de distresă pronunțat la făt (prolabare de cordon, bradicardie prelungită și pronunțată la făt).

**Contraindicații relative pentru anestezia locoregională:**

- Situație extremă și lipsa de timp pentru pregătirea parturientei și manipulării;

- Malformații la făt, moartea antenatală a fătului;

- Labilitatea psihică și emoțională a parturientei;

- Neuropatie periferică;

- Boli demielizante ale SNC;

- Boli psihice ale parturientei;

- Nivelul de intelect jos al parturientei (oligofrenie, etc.);

- Tratatament cu heparină în doze profilactice;

- Tratatament cu aspirină;

- Refuz al brigădeii chirurgicale de a opera parturienta conștientă;

- Deformație pronunțată a coloanei vertebrale;

- Traume ale coloanei vertebrale.

**Analizele statistice efectuate în IMSP IM și C pe parcursul anilor 2015-2017:**

*Tabelul 1.*

**Datele statistice privind anestezia rahidiană efectuată în perioada anilor 2015-2017.**

Tipul intervenției / Anii	2015	2016	2017
Operații cezariene	473	578	576
Operații ginecologice	158	152	136
Operații reconstructive (col, vagin)	54	49	4
LSC	2	1	1

Concluzii:

1. Indicația de anestezie pentru intervențiile obstetrico - ginecologice sunt individuale ținându-se cont de:

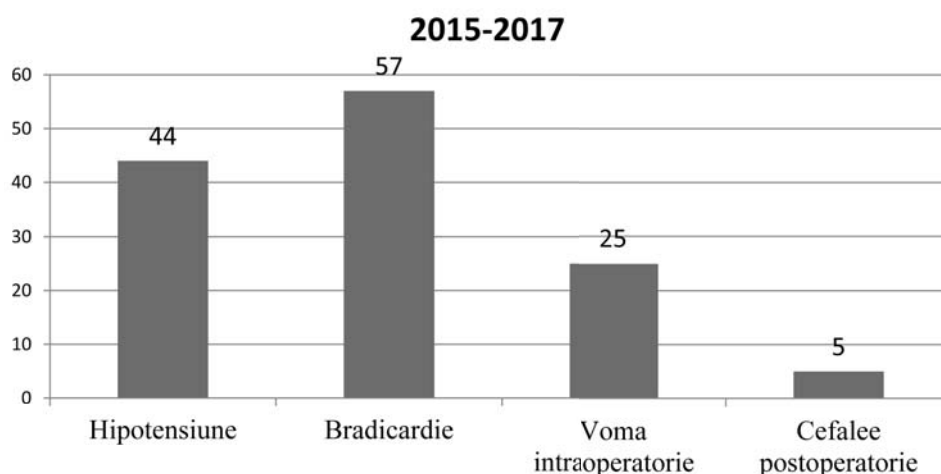
- ✓ Patologia maternă preexistentă;

- ✓ Patologia obstetricală;

- ✓ Gradul de urgență al intervenției ;

- ✓ Experiența și gradul de calificare ale anestezistului ;

2. Pe parcursul anesteziei la operația cezariană apariția complicațiilor este inevitabilă. Trebuie să fa-



*Figura 1 Complicațiile în caz de anestezie spinală*

cem tot posibilul pentru prevenirea și tratamentul la timp.

3. Legea prevede ca parturienta să fie informată despre complicațiile posibile, cu fixarea acestui fapt în fișa de observație.

Tactica anesteziei la operația cezariană va ține cont de interesele mamei și ale fătului. În caz de complicații severe totul se va efectua în interesele mamei.

1. Rata cefaleei poate fi micșorată prin:
  - Folosirea acelor cu diametru <G24;
  - Folosirea acelor cu vârf conic de tip „pensil point”;
  - Introducerea mandrenului în ac la extragerea lui;
  - Eliminarea aerului din seringă înainte de administrarea preparatului.
2. Hipotensiunea:
  - Rehidratare;
  - Administrarea cordiotonicelor;
  - Administrarea corectă a preparatului (încet-1ml / s).
3. Pentru a evita voma:
  - Excluderea hipotensiunii;
  - Administrarea nalaxonei (morfină).
4. În cazul bradicardiei:
  - Administrarea atropinei.

#### **Bibliografie**

1. **Acalovschi I.** Anestezie clinică. Cluj-Napoca: Clusium, 2015, 835p.
2. **Sing S., Sing S., Agarwal J.** Anesthesia for bone replacement surgery. In: Anaesthesion Clin Pharmacol. 2012, vol.28, no.1, p. 155-61.
3. **Neary W., Foy C., Heather B., Earnshaw J.**

Identifying high-risk patients undergoing urgent and emergency surgery. In: Annals of the Royal College of Surgeons of England. 2008, vol 88, no.3, p. 150-158.

4. **Miller R., Eriksson L., Fleisher L.,** Millers Anaesthesia 6<sup>th</sup> edition. London: Elsevir Churchill Livingstone, 2005, p.10-188.

5. **Stasiuc V.,** Anestezia combinată spinală-epidurală pentru operațiile cezariene. Teza dr.în medicină. Chișinău, 2008, p.120.

6. **Yamashita A., Matsumoto M.** Risk management in spinal anesthesia. Masui. 2011, vol 60, no.10, p. 83-183.

7. **Rawal N.,** Combined spinal-epidural anesthesia. In: Curr Opin Anaesthesiol. 2005, vol.17, no. 4, p.508-511.

8. **Yun M., Kwon M., Kim do H.,** Combined spinal-epidural anesthesia using a reduced-dose of spinal bupivocaine and epidural top up leads to faster motor recovery after lower extremity surgeries. In Korean J. Anesthesiol. 2014, vol 65, no.1, p. 29-43.

9. **Imbelloni L., Gouveia M., Gordeiro J.,** Continuous spinal anesthesia versus combined spinal epidural block. In: Sao Paulo Med. J.2010, vol 126, no. 2, p. 10-11.

10. **Șandru S., Dimitriu I., Boleac D.** Managementul anesteziei locoregionale la vârstnici. Curs național de ghiduri și protocoale în anestezie și terapie intensivă. În: Actualități în anestezie, terapie intensivă și medicină de urgență. Timișoara, 2008, p.330-340.

11. **Belii A.** Managementul durerii preoperatorii. Chișinău :Imprimat Star 2012, p. 409.

12. **Rawal N.,** Combined spinal-epidural anesthesia. In: Curr Opin Anaesthesiol. 2005, vol.18, no. 5, p.518-521.

Cotelnic Anatolie, Coșpormac Viorica, Zmeu Adriana, Oriol Olga  
**ANESTEZIA GRAVIDEI CU MALFORMAȚIA ARNOLD-CHIARI**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra Anesteziologie și Reanimatologie Nr.2*

**SUMMARY**

**ANESTHESIA OF PREGNANT WOMEN WITH ARNOLD-CHIARI MALFORMATION.**

***Chiari Malformation (Arnold-Chiari)** - is a serious neurological disorder where the bottom part of the brain, the cerebellum, descends out of the skull and crowds the spinal cord, putting pressure on both the brain and spine causing many symptoms. Some people have large herniations with no symptoms; while others have small herniations with severe symptoms. Signature symptom is a severe headache in the back of the head brought on by straining, coughing, etc. Symptoms are due to compression of brain and spinal tissue, disruption of the natural flow cerebrospinal fluid, and increased pressure in the brain.*

**Introducere.** Malformația Arnold-Chiari este o patologie rară congenitală, caracterizată prin prolabarea amigdalelor cerebeloase, măduvei spinării prin gaura mare occipitală, care ar putea provoca schimbări vestibule - cerebeloase, bulbare, tulburări motorii.

Patologul austriac la sfârșitul sec. al 19-lea a descris așa-numitele malformații Chiari I, II și III. Mai târziu alți, cercetători au adăugat la clasificare malformația Chiari IV. Clasamentul descrie gravitatea afecțiunii, cea mai gravă formă fiind IV, tipurile III și IV sunt foarte rare.

- Tipul I - este cel mai frecvent, de obicei, asimptomatic în copilărie, dar poate fi însoțit de dureri de cap și simptome cerebeloase

- Tipul II - este însoțit de mielomeningocel lombar și determină apariția paraliziei parțiale sau totale sub defectul spinal. Față de tipul I, această formă se acompaniază de dizlocarea vermixului cerebelos și a trunchiului cerebral (acestea vor hernia și ele prin foramen magnum)

- Tipul III - provoacă simptome neurologice severe. Este asociat de encefalocel occipital.

- Tipul IV - caracterizat prin lipsa dezvoltării cerebelului, de obicei incompatibil cu viața.

De obicei sarcina nu are nici un efect asupra bolii, dar în timpul efectuării manevrei Valsalva în perioada de dilatare, se poate declanșa în mod semnificativ simptomatologia neurologică, până la pierderea conștienței.

Deoarece boala în sine nu afectează cursul sarcinii și al nașterii, diagnosticul se bazează pe neuroimagică, metoda de preferință RMN.

Tratamentul malformației este adesea simptomatic conservator. În hidrocefalia severă poate necesita decompresie chirurgicală sau impunerea șunturilor.

Calmarea durerii în timpul travaliului: pentru această categorie de femei, trebuie să fie exclusă perioada de expulzie prin diverse metode. Cel mai binevenit este indicată sedarea intravenoasă. Anestezia epidurală poate fi efectuată numai după decompresie chirurgicală. În cazul efectuării anesteziei epidurale, fără decompresie prealabilă, poate agrava semnificativ simptomatologia bolii și există riscul hernierii structurilor prin foramen magnum cu rezultat nefavorabil.

Anestezie pentru operația cezariană: TIVA cea mai favorabilă. Anestezia loco - regională este posibilă numai după decompresie chirurgicală, din cauza riscului ridicării presiunii și hernierii structurilor în foramen magnum.

**Caz clinic.**

Pacienta cu vârsta de 38 de ani.

Data internării 25.01.2017

Diagnosticul la internare :Sarcină 37 – 38 săptămâni. Sarcina - 5, nașterea – 2, AOC (cezariană, în 2008, două avorturi medicamentoase). Insuficiență istmico – cervicală – cu suturarea colului uterin. Miopei gravă . Anomalia Arnold-Chiari tip II cu afectarea circulației LCR la nivelul foramen magnum.

Boala s-a manifestat în timpul adolescenței cu dureri de cap și, uneori o ușoară amorțeală a mâinilor. Nu s-a adresat la medic.

Prima sarcină în anul 1999 a decurs favorabil, cu dureri de cap rare, amețeli dimineața și „rău” în transport.

S-a permis nașterea fiziologică. În timpul perioadei de expulzie s-a efectuat anestezia epidurală. Nașterea a decurs fără complicații. Scorul Apgar la copil 8/8, fără anomalii congenitale . A doua zi după naștere, lăuza a dezvoltat mialgie insuportabilă în



regiunea occipitală și parietală, greață, senzație de amorțeală în mâini. A fost diagnosticată cu durere de cap postpunțională, a urmat tratament medicamentos eficient. A fost externată în a 5-a zi după naștere într-o stare satisfăcătoare.

La 2 luni după naștere, din cauza stresului psihoemoțional, alimentației insuficiente, pentru o perioadă de 6-7 zile, pacienta a pierdut cunoștința. A fost internată în Institutul de Neurologie și Neurochirurgie al Republicii Moldova.

Pe baza datelor RMN-ului s-a diagnosti-

cat: Anomalie Arnold Chiari tip II cu circulație defectuoasă LCR la nivelul foramen magnum.

Pacientei i-a fost indicat tratamentul conservator cu antidepresive și AINS, după care s-a remarcat o ameliorare a stării generale.

În 2008, a dat naștere celui de - al doilea copil prin operația cezariană, anestezia - TIVA. În perioada postoperatorie pacienta a avut următoarele plângeri: mialgie insuportabilă, greață, vomă, amorțeala mâinilor.

În anul 2010, se repetă RMN:



**Descrierea:** amigdalele sunt la 12 mm sub foramen magnum, comprimarea joncțională a părții cervicale a coloanei vertebrale medulare - fără semne de mielopatie la compresiune. Compresiunea ventriculului IV. Asimetria cornului anterior al ventriculelor laterale ale creierului (P-5 mm, 9 mm - A), fără a schimba circulația LCR. Semne de creșterea presiunii intracraniene nu se atestă. Asimetria diametrului arterelor vertebrale A> P în segmentele V4, V3, V2. Hiperostoză a bolții craniene.

**Concluzie:** Arnold Chiari tip II. Asimetria diametrului arterelor vertebrale A> P în segmentele V4, V3, V2. Hiperostoză a bolții craniene. Asimetria cornului anterior al ventriculelor laterale ale creierului (P-5 mm, 9 mm-A), fără a schimba circulația lichidului cefalorahidian.

Se internează pe 25 decembrie la a treia sarcină. Având în vedere necesitatea de a evita perioada de expulzie, anomalia Arnold-Chiari tip II, insuficiența istmico-cervicală, miopia gravă gr. 2, AOC uter cicatricial s-a indicat terminarea sarcinii prin operație cezariană. După consultarea pacientei, anesteziologul a recomandat anestezia TIVA, de risc ASA IV.

Înainte de inducție pe masa de operație, pacienta a fost poziționată în decubit lateral stâng 30° pentru prevenirea SVC.

Hemodinamica stabilă: TA -115/80 mm Hg; Ps 74 bătăi/min; Sa O<sub>2</sub> - 99-100%.

Premedicația intravenoasă: atropină, 0,5 mg, 5 mg sibazon; - secvența de inducție rapidă care cuprinde tiopental natriu - 300 mg + 0,2 mg fentanil; mioplegia - ditilin - 100 mg; tub de intubație traheală № 7,5; fără dificultăți tehnice și pierderi. Modul de

ventilație mecanică VMC; FiO<sub>2</sub> - 50%. Peste 4 minute, se extrage un copilăș, stare satisfăcătoare, scorul Apgar 8/8. Anestezia - Menținerea: ketamin - 100 mg; fentanil - + 0,2 mg; mioplegie - trakrium 25 mg.

Parametrii hemodinamici stabili TA = 120-130 mm Hg; Ps 74-80 bătăi/min;

Sa O<sub>2</sub> = 99-100%; infuzie perioperatorie de 1000 ml : Sol. NaCl 0,9%, 500 ml dintr-o soluție 5% de Glucoză, 15 U de oxitocină.

Pierderea de sânge a fost de 800 ml. Durata operației 37 de minute. La detubare după restabilirea respirației spontane adecvate, recuperarea tonusului muscular și a conștiinței. Perioada postoperatorie a decurs fără complicații.

Terapia de perfuzie, simptomatică (uterotonice, analgezice), terapia antitrombotică (Arikstra 2,5 mg), antibacteriană (ceftazidimă 1g - 2g. ori pe zi). Stimularea motilității intestinale (Neostigmine 0,05% - 1 ml) a fost realizată. Parametrii de laborator în limite normale. Reclamații și simptome ale sistemului nervos, în perioada postoperatorie nu au fost. Pacienta a fost externată în ziua a 6 - a după intervenția chirurgicală.

**Concluzii:**

1. Anomalia Arnold - Chiari poate decurge sub masca diverselor patologii - mialgie, distonie asteno-vegetativă, gestoze precoce la femeile gravide.

2. Este foarte importantă diagnosticarea la timp a patologiei. Se va efectua culegerea anamnezei completă pentru a identifica contraindicațiile pentru alegerea corectă metodei de anestezie.

3 Din cauza riscului crescut de progresie a simptomelor neurologice și pentru a evita apariția unor

complicații severe în timpul nașterii fiziologice, precum și celor legate de anestezia loco -regională, se impune este consultarea și implicarea unui neurolog la alegerea metodei nașterii, precum și consultarea medicului anesteziat în timpul consultației primare la etapa prespitalicească.

#### **Bibliografie:**

1. Авраменко Т.В., Шевченко А.А., Гордиенко И.Ю. Мальформация Арнольда-Киари. Пренатальные и клинические наблюдения. Вестник ВГМУ. 2014. Т. 13. № 2. С. 87-95.

2. Ramsis F. Ghaly, Kenneth D. Candido, Ruben Sauer, and Nebojsa Nick Knezevic. Anesthetic management during Cesarean section in a woman with residual Arnold-Chiari malformation Type I, cervical kyphosis,

and syringomyelia. SurgNeurol Int. 2012. № 3. P. 26. doi: 10.4103/2152-7806.92940.

3. Лобзин С.В., Юркина Е.А. Краниовертебральные аномалии: принципы систематизации, теории возникновения, клинические проявления (обзор литературы). Вестник Северо-Западного ГМУ им. И.И. Мечникова. 2014. Т. 6. № 4. 2014. С. 86-93.

4. Шифман Е.М., Куликов А.В., Лубнин А.Ю. Анестезия и интенсивная терапия у беременных с мальформацией Арнольда-Киари. Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации. Протоколы лечения. www.ARFpoint.ru ФЭМБ Минздрава РФ. М. 2015 С. 199-205.

5. Chiari Malformation: An Overview. 2012 C&S Patient Education Foundation.

## **TEZE**



Alina-Elena Agoșton-Vas<sup>1,2</sup>, Claudia Borza<sup>2</sup>, Silvia Maria Stoicescu<sup>1,3</sup>

### **STRESUL OXIDATIV ÎN DETRESA RESPIRATORIE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURII**

<sup>1</sup> *Institutul Național pentru Sănătatea Mamei și Copilului "Alessandrescu-Rusescu",  
Maternitatea Polizu București, România*

<sup>2</sup> *Universitatea de Medicină și Farmacie "Victor Babeș" Timișoara, România*

<sup>3</sup> *Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila" București, România*

#### **Cuvinte-cheie: prematuritate, stres oxidativ, detresă respiratorie**

**Introducere.** Dezechilibrul dintre prooxidanți și sistemul antioxidant al organismului determină stresul oxidativ. Prematurii au risc crescut pentru stres oxidativ. Sistemele antioxidante intra și extracelulare protejează împotriva radicalilor liberi în exces.

**Material și metodă.** Lotul de studiu: 46 de prematuri cu vârstă de gestație sub 32 de săptămâni și detresă respiratorie, născuți în anul 2016, în Maternitatea „Bega” Timișoara. S-au recoltat două probe de sânge: la naștere și la 72 de ore. S-a determinat d-ROMs (capacitatea oxidativă a plasmei) și BAP (potențialul antioxidant). O creștere a d-ROMs și/sau o reducere a BAP sunt indicatori ai stresului oxidativ.

**Rezultate.** Valoarea de la care începe stresul oxidativ (d-ROMs) s-a stabilit la 320. În majoritatea cazurilor, la naștere, d-ROMs este sub nivelul de risc; valoare maximă de 545,8 (risc crescut). Valoarea de referință pentru BAP este 1900. În 4,34% dintre cazuri, la naștere, s-au înregistrat valori sub limită. La un singur caz d-ROMs se menține crescut și BAP rămâne sub nivelul ideal. La 72 de ore d-ROMs crește în majoritatea cazurilor, dar nu atinge valoarea de risc și se asociază cu creșterea BAP. Există corelație între evoluția markerilor de stres oxidativ și perioada de ventilație mecanică invazivă de peste 7 zile.

**Concluzii.** Markerii indică faptul că stresul oxidativ apare în perioada perinatală și poate persista la nou-născut. 21,73% dintre prematuri au avut, în evoluție, nivele crescute ale dROMs și scăzute ale BAP. Se corelează cu evoluția clinică critică și forma severă de detresă respiratorie.

**Key words: prematurity, oxidative stress, respiratory distress**

**Introduction.** The imbalance between pro-oxidant and antioxidant system of the organism determine the oxidative stress. Premature newborns are at high risk for stress. Intra and extracellular antioxidant systems protect against excessive free oxygen radicals.

**Material and method.** Study lot: 46 premature infants, gestational age < 32 weeks with respiratory distress syndrome, born in 2016, at „Bega” Hospital from Timișoara. We took two blood samples, at birth and at 72 hours. We determined d-ROMs (plasma oxidative capacity) and BAP (antioxidant potential). An increase in d-ROMs and/or a decrease of the BAP are markers of oxidative stress.

**Results.** We set at 320 the d-ROMs value when oxidative stress occurs. The majority of the cases, at birth, were below the risk; maximum value 545.8 (high risk). Ideal BAP is 1900 (favorable antioxidant potential). At birth 4.34% of the cases had lower values. In only one case the d-ROMs remains high and BAP is under the ideal value. At 72 hours d-ROMs increases in the majority of the cases, but remains below the risk value and correlates with an increase of the BAP. There is a correlation between the evolution of oxidative stress markers and the need for invasive mechanical ventilation for more than 7 days.

**Conclusions.** The markers indicate that oxidative stress occurs in perinatal period and continue at the newborn. 21.73% of premature infants had high values of d-ROMs and low BAP. This correlates with an unfavorable clinical evolution and severe respiratory distress syndrome.



Andreea Avasiloaiei, Maria Stamatina

**MANAGEMENTUL NOU-NĂSCUTULUI PREMATUR ÎN SALA DE NAȘTERI**

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”, Iași,  
Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina de Neonatologie*

**Cuvinte-cheie: nou-născut prematur, resuscitare neonatală, ora de aur**

Managementul imediat al nou-născutului prematur reprezintă o provocare pentru neonatolog, în principal din cauza diferențelor de fiziologie între nou-născutul la termen și prematur. Există actualmente o tendință de modificare a focusului de la „ora de aur” la „minutul de platină”, sugerându-se că cele mai importante modificări în cursul procesului de adaptare sunt cele care au loc extrem de rapid.

Tranziția respiratorie de la viața intrauterină la cea extrauterină este cel mai important pas al adaptării prematurului, la aceasta contribuind mai mulți factori: relativul deficit de surfactant, hipotonia musculaturii respiratorii accesorii și lipsa de maturare a centrilor respiratori.

De asemenea, labilitatea termică a nou-născutului prematur reprezintă o preocupare continuă. Minimizarea pierderilor de căldură este extrem de dificilă din cauza evaporării masive, exacerbate de gradientul crescut de temperatură de la nivelul pielii în ambient și din cauza caracteristicilor fizice ale nou-născutului prematur.

Scopul acestui referat este de a sintetiza noile abordări legate de stabilizarea cardio-respiratorie și hemodinamică a nou-născutului prematur, utilizarea suportului respirator noninvasiv, a concentrațiilor adecvate de oxigen în sala de nașteri, administrarea precoce de surfactant, în scopul furnizării unor posibile răspunsuri și a marcării situațiilor în care deocamdată nu s-au descoperit soluții adecvate.

**THE MANAGEMENT OF THE PRETERM INFANT IN THE DELIVERY ROOM**

**Key words: preterm infant, neonatal resuscitation, golden hour**

The immediate management of the preterm infant represents a challenge for the neonatologist, mainly due to physiologic differences between term and preterm newborns. There is a rising trend among the specialist of moving from the “golden hour” approach to the “platinum minute”, implying that the most important changes during the process of adaptation are the most rapid acting.

The respiratory transition from intrauterine to extrauterine life is the most important regarding preterm infants, due to their relative surfactant deficiency, hypotonic respiratory musculature and decreased respiratory drive.

Also, the thermal instability of the preterm infant is a continuous preoccupation. Minimizing heat loss is extremely

difficult due to massive evaporation, the high gradient of temperature at skin level and the physical characteristics of the newborn.

We therefore aim to point out new trends regarding non-invasive respiratory support, safe concentrations of oxygen, modes of oxygen delivery, surfactant administration in the delivery room, submit possible answers and mark the situations where the answers are still to be found.



Narcis Berlea

### SCREENINGUL ÎN RETINOPATIA PREMATURITĂȚII

*Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza-Vodă", Iași, Compartimentul de Oftalmologie,  
Cabinetul de urmărire a nou-născutului cu risc*

#### **Cuvinte cheie: retinopatie de prematuritate, prematur, oftalmoscopie indirectă, fotocoagulare laser.**

Retinopatia prematurității (ROP) este o afecțiune vaso-proliferativă apărută pe retina imatură. Primele semne apar la un anumit interval de la naștere, variabil de la caz la caz în funcție de vârsta gestațională (VG), greutatea la naștere, cantitatea de oxigen primită pentru reanimare, comorbidități și factori individuali.

Examinarea pentru depistarea și urmărirea ROP se face prin Oftalmoscopie Indirectă.

ROP se poate prezenta într-unul din cele 5 stadii:

- stadiul I cunoscut ca și Linie de demarcație
- stadiul II respectiv Creasta fibroasă
- stadiul III numit și Creasta fibrovasculară
- stadiul IV de Dezlipire de Retină (subdivizat în IVa fără interesarea maculei și IVb cu interesarea maculei)
- stadiul V de dezlipire retiniană totală cu tunel

În funcție de situate retiniană a leziunii, aceasta se poate găsi în Zona I (Z I), în zona II (ZII), sau în zona III (ZIII). Întinderea leziunii se apreciază în cadrane orare. Un factor important de predictibilitate este prezența factorului vascular<sup>“+”</sup>.

Primul consult se va efectua între 4 și 6 săptămâni de viață pentru copiii cu VG între 32 și 27 săptămâni și la o vârstă corectată de 31 săptămâni pentru cei cu VG sub 27 săptămâni. Examenul următor se va efectua la 1 sau 2 săptămâni în funcție de aspectul retinian.

În cazul identificării stadiului “prag” se va efectua tratamentul (fotocoagulare laser sau injecție intravitreană cu factori anti-VEGF).

Urmărirea oftalmologică în faza de boala activă se va face până la ajungerea vaselor retiniene în ZIII, în lipsa oricăror semne de boală, până la vascularizație completă când a existat un stadiu de ROP, sau la 1-2 săptămâni în cazurile care au avut nevoie de tratament.

Urmărirea înafara evoluției acute a afecțiunii se face prin controale regulate până la vârsta adolescenței.

#### THE SCREENING FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

#### **Keywords: retinopathy of prematurity, preterm infants, indirect ophthalmoscopy, laser photocoagulation**

Retinopathy of prematurity (ROP) is a proliferative disorder occurring on the blood vessels of immature retina. The first signs appear at a certain time from birth, varying on a case by case basis depending on the gestational age (GA), birth weight (BW), the amount of oxygen received during resuscitation, co-morbidities and individual factors. Examinations for the detection and follow-up of ROP are by Indirect Ophthalmoscopy.

There are five stages of ROP:

- Stage 1 is a faint demarcation line.
- Stage 2 is an elevated fibrous ridge.
- Stage 3 is an extraretinal fibrovascular ridge.
- Stage 4 is retinal detachment with or without involvement of the maculla.
- Stage 5 is total tunneled retinal detachment.

Depending on the retinal position of the lesion, it can be found in Zone I (Z I), Zone II (ZII) or Zone III (ZIII). Lesion stretching is appreciated in hourly dials. An important factor of predictability is the presence of the „+” vascular factor.

The first examination will be between 4 and 6 weeks of postnatal age for infants with GA between 32 and 27 weeks

and at a corrected age of 31 weeks for those with GA below 27 weeks. The following examinations will be performed 1 or 2 weeks later, depending on the retinal aspect.

In case of „threshold” stage, treatment (laser photocoagulation or intravitreal injection with anti-VEGF agents) will be performed. The ophthalmologic follow-up in the active disease phase will be done until the retinal vessels reach the ZIII, in the absence of any signs of the disease, until full vasculature is reached when there was a stage of Retinopathy, or at 1-2 weeks in cases that needed treatment. Follow-up beyond the acute stage of the disease is performed regularly until adolescence.



Anca Bivoleanu<sup>1</sup>, Elena Ioan<sup>2</sup>, Maria Stamatina<sup>1,3</sup>

## EVALUAREA RISCULUI DE DEZVOLTARE A SECHELELOR NEUROLOGICE LA NOU-NĂSCUTUL CU RESTRICTIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ

*\*medic primar neonatolog, specialist pediatru, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza Vodă”, Iași*

*\*\*medic rezident neonatolog, Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza Vodă”, Iași*

*\*\*\*profesor doctor, Divizia de Neonatologie, Departamentul Mama și Copilul, Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T.Popa, Iași*

### **Cuvinte - cheie: restricție de creștere intrauterină, follow-up, risc de dezvoltare neurologică**

**Introducere.** Restricția de creștere intrauterină (IUGR) reprezintă un factor de risc cunoscut pentru morbiditatea perinatală precoce și tardivă.

**Scop.** Evaluarea patologiei din maternitate și a riscului de a dezvolta sechele neurologice la un lot de nou-născuți cu IUGR.

**Material și metodă.** Studiu prospectiv longitudinal efectuat pe o perioadă de trei ani, asupra unei cohorte de copii IUGR aflați în programul de urmărire al nou-născutului cu risc. Parametrii cuantificați: mediul de proveniență, vârsta de gestație (VG), greutatea la naștere (GN), indice ponderal, patologie prezentată în maternitate, rezultatele examenului Amiel-Tison la externarea din maternitate și riscul final în funcție de scala BSID II (Bayley Scale of Infant Development). Datele au fost prelucrate SPSS versiunea 20.0.

**Rezultate.** Au întrunit criteriile de includere în studiu 145 nou-născuți cu VG medie de 35,5 săptămâni (s) cu limite între 28 s și 42 s, toți cu GN sub percentila 10. Afecțiuni diagnosticate pe parcursul spitalizării: asfixie perinatală 8,3%, sindrom de detresă respiratorie (SDR) 66,2%, dintre care 17,2% au necesitat ventilație mecanică invazivă, apnee 34,5%, hemoragie intraventriculară (IVH) 10,3%, leucomalacie periventriculară (LPV) 2,8%, enterocolită ulcero-necrotică (EUN) 31% (26,7% std I, 73,3% std II), hipoglicemie 27,6%. 72,2% dintre nou-născuții cu hipoglicemie au avut IP < 1,5, (p=0,001), retinopatie de prematuritate (ROP) 4,8%. 11,3% au necesitat peste 60 zile de spitalizare. În lotul studiat nu s-a înregistrat nici un deces pe parcursul spitalizării. La externare, conform evaluării Amiel-Tison, 93% au fost încadrați în grupul de risc mediu. 49,7% nu au mai venit la control, iar dintre aceștia 60,3% au fost din mediu rural (p=0,037). La finalul evaluărilor, respectiv 2 ani, 69% au fost încadrați în grupul de risc ușor, 27,6% risc mediu și 3,4% risc sever. Cel mai ridicat procent (95,9%) au avut la final deficiențe pe sfera motorie, 4,8% pe cea cognitivă și 4,1% cognitivo-motorie. 10,3% dintre nou-născuții cu IUGR au fost încadrați în diferite sindroame genetice asociind risc final sever în procent de 80% (p=0,001). Greutatea sub percentila 10 s-a menținut la vârsta de un an la 59% dintre copii și sub 5 la 38% la 2 ani, ambele asociate cu mediul rural de proveniență (p=0,044) și cu deficiențe pe sfera motorie (p=0,05).

**Concluzii.** Vârsta de gestație mică își pune amprenta asupra patologiei și în cazul nou-născuților cu IUGR, respectiv procent mare (66,2%) de copii cu SDR. Subiecții diagnosticați cu IVH, LPV și ROP au avut VG sub 30 s (p=0,05). EUN a fost diagnosticată la peste 25% (31%) dintre copiii cu IUGR, aspect semnalat și în literatura de specialitate. Efectuarea evaluărilor regulate asociază risc ușor (69%) indiferent de patologie și mediul de proveniență (p=0,894). Greutatea la naștere sub percentila 10, ca factor de risc independent nu afectează gradul de risc neurologic (p=0,001)

### NEUROLOGICAL FOLLOW-UP IN A LOT OF NEWBORNS WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION

#### **Key words. Intrauterine growth restriction, follow-up, neurological risk**

**Introduction.** Intrauterine growth restriction (IUGR) is known to be a risk factor for perinatal for early and late morbidity.

**Objective.** The aim of this paper was to study the impact of IUGR on clinical evolution and neurological outcome in a lot of selected newborns.

**Methods.** Longitudinal prospective study over a 3 years period of time in a lot of IUGR newborns, included in follow-up program. We quantify: the environment of origin, gestational age (GA), ponderal index, pathology during hospitalization, the result of neurological evaluation according to Amiel-Tison at discharge and at two years of age, according to BSID II (Bayley Scale of Infant Development). The data were analyzed using SPSS Statistics version 20.0.

**Results.** 145 newborns meet the criteria for inclusion in this study, with GA between 28 weeks of gestation (wk)- 2,8% and 42 wk- 0,7%, all with birth weight below the

10th percentile for GA. Pathology during hospitalization: respiratory distress syndrome (RDS) -66,2%, 17,2 % among them necessitated invasive ventilation, apnea 34,5%, intraventricular hemorrhage (IVH) 10,3%, periventricular leukomalacia (LPV)- 2,8%, necrotizing enterocolitis (NEC)- 31% (26,7% stage I and 73,3% stage II), hypoglycemia 26,7% (72,2% among them had ponderal index < 1,5- p=0,001), retinopathy of prematurity (ROP)- 4,8%. 11,3 % were admitted over 60 days period of time and no deaths was recorded in studied lot. At discharge 93% according to Amiel-Tison evaluation were categorized in medium risk group. After discharge, 49,7% didn't come for evaluation and among them 60,3% were from country side (p=0,037). At the end of follow-up program, 2 years of life, 69% were included in low risk category, 27,6% medium risk and 3,4% high risk. Deficiencies on motor area were recorded in highest percentage- 95,9%, 4,8% had low score on cognitive area and 4,1% both, cognitive and motor. 10,3% from subjects were diagnosed with genetic syndromes and associated severe risk at final evaluation (p=0,001) Weight under ten percentile were recorded at one year in 59% patients and under 5 in 38% of patients, both associated with deficiencies on motor area (p=0,005) and rural provenience (p=0,044).

**Conclusions.** Gestational age remains the main factor that influences pathology also in IUGR newborns- 66.2% presented RDS. We found correlation between GA under 30 wk and IVH, PVL, and ROP (p=0.005). Similar literature data, NEC were found in more than 25%, respectively in 31% cases. Regular evaluations associate low risk- 69% - no matter of pathology and environment of origin. (p=0.894). Birthweight <10th percentile alone does not appear to be an independent risk factor of neurodevelopmental adverse outcome.



Manuela Cucerea<sup>1,2</sup>, Marta Simon<sup>1,2</sup>, Laura Mihaela Suci<sup>1</sup>, Monika Rusneac<sup>2</sup>, Carmen Gliga<sup>2</sup>,  
Mădălina Anciu<sup>2</sup>, Raluca Marian<sup>1</sup>,

### HEMORAGIA INTRAVENTRICULARĂ LA PREMATURUL CU VÂRSTĂ GESTAȚIONALĂ SUB 28 SĂPTĂMÂNI CU ADMINISTRARE DE SURFACTANT

<sup>1</sup> Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș

<sup>2</sup> Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală Tg. Mureș

#### **Cuvinte-cheie: hemoragie intraventriculară, prematur, vârstă gestațională mică**

**Introducere:** Hemoragia intraventriculară (IVH) la vârste gestaționale (VG) foarte mici este o complicație amenințătoare de viață, care necesită diagnostic precoce și urmărire ecografică și neurologică.

**Material și metodă:** În studiul retrospectiv desfășurat în perioada 1 ianuarie 2016-31 decembrie 2017 am analizat factorii de risc pentru IVH la un lot de 79 prematuri cu vârsta gestațională ≤ 28 săptămâni internați în Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală Tg. Mureș.

**Rezultate:** Din cei 79 prematuri incluși în studiu, 52 (65,82%) au beneficiat de administrare de surfactant exogen (lotul 1), iar la 27 (34,18%) nu s-a administrat surfactant exogen (lotul 2). Prezența IVH s-a raportat la 38,46% în lotul 1 și la 37,03% în lotul 2, nesemnificativ statistic (p=0,17; OR=0,14; 95% IC=0,014-1,445). Pentru lotul 1, VG medie a fost de 25,71±1,69 SD, iar greutatea la naștere (GN) medie a fost de 846,9 g±212,1g, comparativ cu lotul 2 unde VG medie a fost de 26,29±1,54, SD, respectiv GN medie 965,9 g±206,8g (p<0,05). Administrarea de corticoterapie antenatală nu a influențat dezvoltarea IVH (p=1; OR=1,071; 95%IC=0,706-1,626) la niciunul din loturi. 55% din lotul 1, respectiv 60% din lotul 2 au prezentat hemoragii de grad 3/4, hipotensiunea arterială fiind prezentă la 40%, respectiv 30% din cazurile cu IVH. Dezvoltarea IVH s-a corelat semnificativ cu necesitatea suportului ventilator invaziv (p=0,0013, OR = 0,0915, 95%IC=0,01-0,46). Au decedat 13,46% dintre nou-născuții din lotul 1, respectiv 3,70% din lotul 2.

**Concluzii:** managementul corect al detresei respiratorii, limitarea ventilației invazive, tratamentul hipotensiunii sunt condiții esențiale pentru limitarea HIV la prematurul extrem de mic cu sau fără administrare de surfactant.

## INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PRETERM INFANTS OF LESS THAN 28 WEEKS GESTATION WITH SURFACTANT ADMINISTRATION

**Keywords:** intraventricular hemorrhage, premature, small gestational age

**Introduction:** Intraventricular hemorrhage (IVH) at very small gestational age (GA) is a life-threatening complication that requires early diagnosis and ultrasound and neurological follow-up.

**Material and methods:** In this retrospective study conducted between 1 January 2016 and 31 December 2017, we analyzed the risk factors for IVH in a group of 79 preterm infants with gestational ages  $\leq 28$  weeks, admitted in the Regional Center of Neonatal Intensive Care Tg. Mures.

**Results:** Of the 79 preterm included in study, 52 (65.82%) received exogenous surfactant (lot 1) and 27 (34.17%) did not receive exogenous surfactant (group 2). The presence of IVH was 38.46% in lot 1 and 37.03% in group 2, which is not statistically significant ( $p = 0.17$ , OR = 0.14, 95% IC = 0.014-1.445). For group 1, mean GA was  $25.71 \pm 1.69$  SD and mean birth weight (BW) was  $846.9 \text{ g} \pm 212.1 \text{ g}$  compared to group 2 where mean VG was  $26.29 \pm 1.54$  SD, and the mean BW was  $965.9 \text{ g} \pm 206.8 \text{ g}$  ( $p < 0.05$ ). The administration of antenatal corticosteroids did not influence the development of IVH ( $p = 1$ ; OR = 1.071; 95% IC = 0.706-1.626) in any of the groups. 55% of group 1 and 60% of group 2 experienced grade 3/4 haemorrhages, with hypotension presenting in 40% and 30% of IVH cases, respectively. IVH development significantly correlated with the need for invasive ventilator support ( $p = 0.0013$ , OR = 0, 0915, 95% IC = 0.01-0.46). 13.46% of newborns in group 1 and 3.70% of group 2 were deceased.

**Conclusions:** Proper management of respiratory distress, limitation of invasive ventilation, treatment of hypotension are essential conditions for limiting IVH in extremely premature infants with or without surfactant administration.



Conf. Dr. Valeria Filip

### CONSECINTELE NEONATALE ALE DIABETULUI GESTATIONAL

*Spitalul Clinic Județean de Urgență Oradea, Secția Neonatologie  
Facultatea de Medicină și Farmacie Oradea*

**Cuvinte-cheie:** diabet gestațional, hiperglicemie, nou-născut.

**Introducere:** Diabetul zaharat reprezintă un sindrom heterogen, definit prin hiperglicemie cronică, care determină o perturbare a metabolismului glucidic, lipidic și proteic, indusă fie de secreția deficitară a insulinei, de rezistență la insulină sau ambele entități în proporții variabile. Diabetul constituie principala tulburare metabolică în sarcină, asociindu-se cu un risc crescut de morbiditate maternă, fetală și neonatală. Diabetul gestațional este consecința unei intoleranțe la glucoză în grade variabile, care apare sau este diagnosticată pentru prima dată în sarcină. Insulinorezistență care se dezvoltă în timpul sarcinii este similară cu cea care apare în diabetul zaharat de tip 2, iar hiperglicemia apărută poate afecta pe termen scurt sau lung atât mama cât și nou-născutul.

**Scopul lucrării:** prezentarea consecințelor hiperglicemiei materne asupra nou-născutului. **Material și metodă:** S-a realizat un studiu retrospectiv în cadrul Clinicii de Neonatologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Oradea, pe o perioadă de 5 ani, între 2013-2017, în care s-au analizat consecințele neonatale ale hiperglicemiei materne.

**Rezultate:** Din totalul cazurilor analizate o cotă de 0,78% au prezentat diabet zaharat, dintre care 79,6% diabet gestațional. Vârsta de gestație a fost între 37-40 de săptămâni și majoritatea nașterilor au fost prin secțiune cezariană. Cei mai mulți nou-născuți au avut un Scor Apgar între 8 și 10, 20,66% au prezentat hipoglicemie, 46,28% au fost LGA și 3,3% au prezentat asfixie la naștere.

**Concluzii:** Diabetul gestațional reprezintă o stare tranzitorie care poate complica sau compromite sarcina și poate afecta nou-născutul prin tulburări de creștere, metabolice, asfixice și respiratorii. Importanța majoră a diagnosticului și tratamentului diabetului gestațional constă în diminuarea consecințelor atât materne cât și neonatale.

### NEONATAL CONSEQUENCES OF GESTATIONAL DIABETES

**Keywords:** gestational diabetes, hyperglycemia, neonate.

**Introduction:** Diabetes mellitus represents a heterogeneous syndrome, defined as chronic hyperglycemia, which is induced either by a deficit of insulin secretion, by insulin resistance or both, and leads to disorders of protein, lipid and carbohydrate metabolism. Diabetes is the main metabolic disorder of pregnancy and is associated with a high risk of fetal, neonatal and maternal morbidity. Gestational diabetes is the consequence of variable glucose intolerance that ap-

pears or is diagnosed for the first time during pregnancy. Insulin resistance which develops during pregnancy is similar to type 2 diabetes and hyperglycemia can affect both mother and infants, on the short or long-term.

**Aim:** to present the neonatal consequences of maternal hyperglycemia. **Material and methods:** We performed a retrospective study over five years (2013-2017) in the Neonatology Department of our County Hospital, to analyze the neonatal consequences of maternal hyperglycemia.

**Results:** Out of the total number of cases we analyzed, 0.78% had diabetes mellitu, 79.6% of which were gestational diabetes. Gestational age was between 37 and 40 weeks and the delivery was by Caesarean section. Most of the cases had Apgar scores between 8 and 10, 20.66% had hypoglycemia, 46.28% were LGA and 3.3% had perinatal asphyxia.

**Conclusions:** Gestational diabetes represents a transitional status that can complicate or compromise the pregnancy and can affect the neonate by developmental, metabolic, hypoxic and respiratory disorders. The major importance of diabetes diagnosis and management is in the decrease of maternal and neonatal consequences.

Elena Hanganu<sup>1,2</sup>, Livia Lupu<sup>2</sup>, Sandu Gabriel Aprodu<sup>1,2</sup>, Valentin Munteanu<sup>3</sup>, Oana Trifan<sup>3</sup>,  
Andreea Avasiloiu<sup>4,5</sup>, Maria Stamatina<sup>4,5</sup>, Simona Gavrilescu<sup>1,2</sup>

#### LIMITELE MANAGEMENTULUI POSTNATAL AL HERNIEI DIAFRAGMATICE CONGENITALE

<sup>1</sup> Universitatea de Medicina si Farmacie "Grigore T. Popa" Iasi, Disciplina de Chirurgie Pediatrică

<sup>2</sup> Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" Iași, Clinica de Chirurgie și Ortopedie Pediatrică

<sup>3</sup> Spitalul Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" Iași, Secția Clinica de Anestezie și Terapie Intensivă

<sup>4</sup> Universitatea de Medicină si Farmacie "Grigore T. Popa" Iași, Disciplina de Neonatologie

<sup>5</sup> Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie "Cuza-Vodă", Iași, Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală

#### **Cuvinte-cheie: Hernie diafragmatică congenitală, diagnostic prenatal, tratament chirurgical.**

**Introducere:** Managementul postnatal al herniei diafragmatice congenitale (CDH) implică abordarea multidisciplinară și este nonstandardizat în majoritatea centrelor de chirurgie pediatrică.

**Obiectiv:** Evaluarea statusului managementului cazurilor cu hernie diafragmatică congenitală tratate într-un centru terțiar de chirurgie pediatrică, respectiv de terapie intensivă pediatrică.

**Material și Metode:** Am revizuit rezultatele tuturor cazurilor de hernie diafragmatică congenitală din ultimele 30 de luni, tratate în departamentul de chirurgie pediatrică al Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii "Sf. Maria" din Iași, România.

**Rezultate:** A fost inclus un număr total de 14 cazuri. Dintre acestea, 64% (9 cazuri) au fost diagnosticate antenatal. Un număr de 12 cazuri au fost tratate chirurgical, 8 prin abord deschis prin laparotomie și 4 prin abord minim invaziv toracosopic cu o mortalitate generală de 78%.

Factorii de risc postnatali, cum ar fi localizarea herniei, prematuritatea, greutatea mică la naștere și mărimea defectului, au fost confirmați în lotul de studiu ca fiind corelați cu mortalitatea înregistrată. Durata medie de spitalizare a fost de 43 de zile. Pentru cele 3 cazuri de supraviețuitori durata medie de urmărire a fost de 1 an.

**Concluzii:** Chiar în condițiile managementului nostru actualizat mortalitatea pe care am înregistrat-o a fost foarte ridicată și s-a corelat cu prezența factorilor de risc postnatali. Hipertensiunea pulmonară persistentă a fost dificil de evaluat și a reprezentat o continuă provocare de management, mai ales din cauza lipsei, în secția de Terapie Intensivă Pediatrică, a posibilităților terapeutice postoperatorii, de tip ventilație cu frecvență înaltă, ventilație cu oxid nitric sau ECMO.

#### LIMITS OF POSTNATAL MANAGEMENT OF CONGENITAL DIAPHRAGMATIC HERNIA

#### **Keywords: Congenital diaphragmatic hernia, prenatal diagnosis, surgical treatment**

**Introduction:** Postnatal management of congenital diaphragmatic hernia involves a multidisciplinary approach and is non-standardized in most of pediatric surgery departments.

**Objective:** To evaluate the status of congenital diaphragmatic hernia (CDH) management in a tertiary department of pediatric surgery and neonatal intensive care unit.

**Study design:** We reviewed the last 30 months outcomes of all cases of CDH treated in NICU and the department of pediatric surgery of "Sf. Maria" Emergency Children Hospital Iasi, Romania.

**Results:** A total of 14 cases were included. Of these, 64% (9 cases) were prenatally diagnosed. A number of 12 cases were surgically treated, 8 by abdominal open approach and 4 by thoracoscopic minimally invasive approach with an overall mortality rate of 78%.



Postnatal risk factors of mortality such as: side of hernia, prematurity, low birth weight, and size of the defect were confirmed in our study group. The median time of hospital stay was 43 days. For the 3 survivors the mean period of follow-up was 1 year.

**Conclusions:** Despite our updated management of CDH, mortality was still very high and was associated with postnatal risk factors. Persistent pulmonary hypertension was difficult to evaluate and presented persistent challenges in management.

Luminița Păduraru<sup>1,2</sup>, Mădălina Grădinaru-Popa<sup>1</sup>, Mihaela Moscalu<sup>2</sup>, Andreea Luciana Avasiloaiei<sup>1,2</sup>,  
Gabriela Ildiko Zonda<sup>1,2</sup>, Maria Stamatina<sup>1,2</sup>

### **NOU-NĂSCUTUL PROVENIT DIN SARCINĂ MULTIPLĂ – COMPLICAȚII, EVOLUȚIE**

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie "Cuza-Vodă", Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală, Iași, România

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" Iași, România

**Cuvinte-cheie:** sarcină multiplă, fertilizare in vitro, mortalitate, morbiditate neonatală.

**Introducere:** sarcina multiplă reprezintă una din principalele cauze de prematuritate și complicații secundare, mai ales în contextul creșterii numărului de sarcini obținute prin fertilizare in vitro (FIV) și al progresului managementului nou-născutului cu risc crescut. Secundar se constată o rată mai mare a supraviețuirii, dar și a morbidității cu potențiale sechele pe termen lung.

**Obiective:** evaluarea incidenței nașterilor din sarcină multiplă, a mortalității și principalelor categorii de morbiditate a acestei categorii de nou-născuți.

**Material și metodă:** am efectuat un studiu retrospectiv observațional asupra nou-născuților proveniți din sarcini multiple, îngrijiți în centrul nostru în perioada 2015-2017. Am evaluat următorii parametri: modul de obținere a sarcinii, modul nașterii, vârsta de gestație, greutatea la naștere, resuscitarea la naștere, complicații în timpul spitalizării, modalitățile terapeutice, durata de spitalizare.

**Rezultate:** din 19550 nou-născuți în Maternitatea "Cuza-Vodă", 609 cazuri au provenit din 296 sarcini multiple, cu o incidență totală de 1,51% și o vârstă gestațională de 34,5 săptămâni. Dintre acestea, 280 sarcini au fost gemelare (94,59%), 15 sarcini triple (5,07%) și 1 sarcină cvadruplă (0,34%). 40 sarcini au fost induse artificial prin FIV (13,51%). Nu se constată diferență statistică între sarcinile gemelare sau cu tripleți în privința modului de concepție – natural sau prin FIV ( $p = 0.861$ ). FIV se asociază cu o vârstă gestațională mai crescută ( $p = 0.0248$ ), cu nașterea prin cezariană ( $p = 0.0289$ ) și apnee de prematuritate ( $p=0.034$ ). Nu se observă diferențe statistice semnificative în privința nevoii administrării de surfactant, numărului de zile de spitalizare sau nevoii de ventilație mecanică. Nou-născuții de rang 3 și 4 se asociază cu un necesar crescut de reanimare la naștere ( $p=0.0313$ ), ventilație mecanică ( $p=0.013$ ), sindrom de detresă respiratorie ( $p=0.014$ ), apnee de prematuritate ( $p=0.0255$ ), infecție ( $p=0.0057$ ) și tulburări metabolice ( $p=0.0004$ ). Nou-născuții proveniți din sarcină obținută natural prezintă o rată mai crescută a mortalității ( $p=0.034$ ).

**Concluzii:** în studiul nostru, sarcinile multiple obținute prin FIV au beneficiat de urmărire prenatală mai riguroasă, în contextul aceleiași îngrijiri postnatale ca și a celor obținute natural. Sarcinile multiple sunt sarcini cu risc neonatal crescut și necesită o mai bună depistare și monitorizare prenatală pentru a fi îndrumate spre centre cu posibilități de îngrijire adecvate pentru nou-născuți.

### **NEONATES FROM MULTIPLE PREGNANCIES – COMPLICATIONS, OUTCOME**

**Key words:** multiple gestations, in vitro fertilization, morbidity, neonatal mortality.

**Background:** Multiple pregnancy became one of the leading cause of prematurity and subsequent complications, mainly because of increasing rate of in vitro fertilization (IVF) procedures and fast progress in management of high risk neonates. The effect is a higher rate of survival, but also of morbidity with long-term consequences.

**Objective:** to evaluate the incidence of births from multiple pregnancies, mortality and main morbidity categories in this category of infants.

**Material and methods:** we performed an observational retrospective study on infants coming from multiple pregnancies, born in our hospital over three years (2015-2017). We assessed the following parameters: type of conception, mode of birth, gestational age, birth weight, resuscitation in the delivery room, therapeutic maneuvers, length of hospital stay.

**Results:** Out a total of 19550 newborns, 609 infants resulted from 296 multiple pregnancies, with a total incidence

of 1.51% and a mean gestational age of 34.5 weeks. Among them 280 were twins (94.59%), 15 were triplets (5.07%) and 1 were quadruplets (0.34%). 40 pregnancies resulted from IVF (13.51%). There is no statistical difference between the number of twin vs triplets pregnancies regarding type of conception: natural vs IVF ( $p = 0.861$ ). IVF is associated with higher gestational age ( $p = 0.0248$ ), Caesarean section ( $p = 0.0289$ ) and apnea of prematurity ( $p=0.034$ ) comparing with natural multiple pregnancies that presented higher mortality rate ( $p=0.034$ ). No significant difference regarding surfactant administration, days of hospitalization and need of mechanical ventilation were observed. Range 3 and 4 newborns were associated with higher need of resuscitation at birth ( $p=0.0313$ ), mechanical ventilation ( $p=0.013$ ), respiratory distress syndrome ( $p=0.014$ ), apnea of prematurity ( $p=0.0255$ ), infection ( $p=0.0057$ ) and metabolic dysfunction ( $p=0.0004$ ). **Conclusions:** neonates from in vitro fertilization have better prenatal care, despite same postnatal care as natural multiple gestations. Multiple pregnancies are of high risk for neonates and should be better diagnosed and referred to higher levels of neonatal care.



Maria STAMATIN

### **NOU-NĂSCUTUL CU RISC – ÎNCADRARE NOSOLOGICĂ, FACTORI DE RISC, COMPLICAȚII**

*Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa", Iași,  
Departamentul Medicina Mamei și Copilului, Disciplina de Neonatologie*

#### **Cuvinte-cheie: nou-născut cu risc, factori de risc, complicații, abordare multidisciplinară**

Nou-născutul cu risc reprezintă nou-născutul care, în urma unei sarcini sau nașteri patologice, necesită îngrijiri speciale în secția de Terapie Intensivă Neonatală (TIN).

Există mai multe categorii de nou-născuți cu risc, dar nou-născutul prematur reprezintă cea mai importantă clasă. Acestuia se adaugă nou-născutul cu restricție de creștere intrauterină, nou-născutul din mamă diabetică, nou-născutul cu asfizie perinatală, infecții, malformații congenitale și genetice.

Factorii de risc includ patologia maternă sau patologia survenită în timpul sarcinii, condiții socio-economice precare, sarcina multiplă, infecții congenitale. Un factor de risc aparte, în întregime evitabil, este reprezentat de prematuritatea iatrogenă indusă de operația cezariană electivă.

Complicațiile pe termen scurt ale nou-născutului cu risc acoperă întregul spectru de patologie neonatală, începând de la detresă respiratorie de diferite grade, cu nevoie de suport respirator invaziv sau noninvaziv, până la enterocolită ulcero-necrotică, encefalopatie hipoxic-ischemică sau diverse tulburări metabolice.

Complicațiile pe termen lung variază de la afectarea pulmonară (boală pulmonară cronică), senzorială (retinopatia de prematuritate), sechele neurologice (paralizie cerebrală, retard mental), la deficite nutriționale (osteopenie, anemie) sau susceptibilitate crescută la infecții.

Abordarea nou-născutului cu risc după externarea din secția de TIN necesită o strânsă colaborare interdisciplinară între medic neonatolog, pediatru, medic de familie, medic ORL-ist, oftalmolog, psiholog, logoped, asistent social, precum și alte categorii de specialiști.

#### **THE HIGH-RISK NEONATE – NOSOLOGIC CLASSIFICATION, RISK FACTORS, COMPLICATIONS**

The high-risk neonate represents the infant that, due to non-physiologic pregnancy and/or delivery, needs special care in the Neonatal Intensive Care Unit.

There is a number of categories of high-risk neonates, but the preterm infant is the most important. Other examples are the infant with intrauterine growth restriction, the infants of diabetic mothers, perinatally asphyxiated newborns, infected infants and neonates with congenital and genetic anomalies.

Risk factors include maternal and pregnancy conditions, social and economic precarious conditions, multiple pregnancies, congenital infections. One particular risk factor, entirely avoidable, is represented by elective Caesarean section which leads to iatrogenic prematurity.

Short-term complications of the high-risk neonate cover the entire spectrum of neonatal conditions, starting with different degrees of respiratory distress, in need of invasive or non-invasive ventilation, and continuing with necrotizing enterocolitis, hypoxic-ischemic encephalopathy or different metabolic disorders.

Long-term complications vary from pulmonary diseases (chronic lung disease), sensory disturbances (retinopathy of prematurity), neurologic sequelae (cerebral palsy, mental deficiencies), to nutritional deficits (osteopenia, anemia) or increased susceptibility to infections.

The management to high-risk neonates needs a close collaboration among neonatologists, pediatricians, ENT-ists, ophthalmologists, psychologists, speech therapists, social workers and other categories of specialist.

Keywords: the high-risk neonate, risk factors, multidisciplinary approach



Surdu Monica, Caeridin Georgia, Fratiman Livica  
**DIAGNOSTICAREA PRECOCE A SINDROMULUI DANDY-WALKER – UN CAZ RAR**  
*Neonatology Clinic, Saint Andrew Clinical Emergency Hospital Constanta*

**Introducere:** Sindromul Dandy-Walker este o malformație congenitală a creierului implicând cerebelul, dar și spațiile lichidiene ce îl înconjoară. Caracteristicile principale ale acestui sindrom sunt o dilatare a ventriculului IV, absența parțială sau totală a creierului între cele două emisfere cerebelare și uneori formarea de chisturi în apropierea craniului. O creștere a mărimii și a presiunii spațiilor de fluid din jurul creierului (hidrocefalie) poate fi de asemenea prezentă. Sindromul poate avea o evoluție fulminantă sau poate trece neobservat.

**Metodologie:** Prezentăm cazul unui nou-născut, mama de 31 de ani, 39 de săptămâni de sarcină, gesta 6, para 6, diagnosticat la internare cu hidrocefalie fetală, naștere prin operație cezariană, iar diagnosticul a fost confirmat după naștere.

**Rezultate:** Managementul hidrocefaliei congenitale diagnosticate în al treilea trimestru, înainte de naștere, pune probleme medicale, psihologice și etice. Hidrocefalia în cadrul sindromului Dandy-Walker este considerată ca un element esențial pentru diagnosticul acestei anomalii, și poate apărea în evoluție chiar și la câteva luni după naștere. Cazul prezentat este o varietate extrem de rară, diagnosticul fiind confirmat la câteva ore de la naștere cu ajutorul ecografiei transfontanelare și prin scanare CT.

**Concluzii/Discuții:** Îngrijirea și monitorizarea prenatală reprezintă cheia în diagnosticarea precoce a anomaliilor fetale, ceea ce va permite clinicienilor a oferi consiliere timpurie în alegerea unei strategii de management medical al cazului.

Consulturile prenatale sunt importante pentru detectarea anomaliilor fetale și stabilirea unui plan al cazului cu o echipă multidisciplinară. (Obstetrician, Neonatolog, Neurochirurg Pediater).

**EARLY DIAGNOSIS OF A DANDY-WALKER SYNDROME - A RARE CASE**

**Introduction/Objective:** Dandy-Walker Syndrome is a congenital brain malformation involving the cerebellum and the fluid-filled spaces around it. The key features of this syndrome are an enlargement of the fourth ventricle, a partial or complete absence of the area of the brain between the two cerebellar hemispheres, and cyst formation near the lowest part of the skull. An increase in the size and pressure of the fluid spaces surrounding the brain (hydrocephalus) may also be present. The syndrome can appear dramatically or develop unnoticed.

**Methods/Methodology:** We present the case of newborn, mother of 31 year old, 39 weeks pregnant, gravida 6, para 6, diagnosed at admission with fetus hydrocephalus. The fetus was delivered by cesarean section and the diagnosis was confirmed after birth.

**Results:** The management of congenital hydrocephalus diagnosed in the third trimester, prior to delivery, poses medical, psychological and ethical challenges. Hydrocephaly in Dandy-Walker Syndrome is usually considered as an essential element to the diagnosis of this abnormality, and it can even appear in evolution a few months after delivery. Our case is an extremely rare variety the diagnosis being confirmed in a few hours after birth transfontanelar ultrasound and CT scan.

**Conclusion/Discussions:** Prenatal care is the key for the early diagnosis of fetal abnormalities, which will enable the clinicians to offer early counseling in choosing a management strategy.

Prenatal visits are important for detecting fetal anomalies and establishing a plan with a multidisciplinary team (Obstetrician, Neonatologist, Geneticist, Pediatric Neurosurgeon).

●

Natalia Bursacovscaia <sup>1</sup>, Victor Petrov<sup>1</sup>  
**POZIȚIA ÎN TIMPUL SOMNULUI A GRAVIDEI CA FACTOR DE RISC  
AL MORTINATALITĂȚII LA TERMEN**

<sup>1</sup>*IMSP Institutul Mamei și Copilului*

**Cuvinte-cheie: mortinatalitate, poziție în timpul somnului, sarcină la termen.**

**Introducere.** Poziția în timpul somnului a gravidei poate fi un factor de risc potențial modificabil al mortinatalității, în special pentru o sarcină la termen. Această constatare se referă la poziția gravidei pe spate sau orice poziție care nu este pe partea stângă [1, 2]. Subiectul actual a fost abordat în timpul Conferinței Alianței Mortinatalității, care a avut loc în 2017 în Irlanda. Astfel, s-a demonstrat că în timpul somnului pe spate uterul gravidei cu termenul avansat de sarcină comprimă aproape complet vena cavă inferioară [2]. Cu toate acestea, deși acest lucru se observă la majoritatea femeilor, doar un număr mic de paciente prezintă sindromul venei cave inferioare. Datele examenului cu rezonanță magnetică au arătat că femeile gravide sănătoase, fără hipotensiune arterială simptomatică, în timpul aflării pe spate mențin debitul cardiac datorită drenajului venos colateral, inclusiv prin vena azygos [2]. Debitul cardiac al mamei în timpul sarcinii avansate este cel mai mare în poziția laterală din stânga, mediu - în poziția laterală pe dreapta și cel mai mic atunci când mama doarme pe spate. [3] În ciuda unui număr mare de studii în acest domeniu, Stacey T. și Mitchell E.A. insistă asupra faptului că studiile de confirmare sunt necesare înainte de a se face recomandări pentru sănătatea publică [4].

**Material și metode.** S-a efectuat un studiu prospectiv de decese ante- și intranatale a le feților la termen în cadrul Institutului Mamei și Copilului și Spitalului Raional Ialoveni, în perioada ianuarie 2016 - aprilie 2018. Pentru a determina poziția preferată în timpul somnului interviuării (autopsiei verbale) au fost supuse gravidele care au născut feții la termen (începând cu 37 săptămâni de gestație). Lotul de bază a inclus 30 de femei cu moarte fetală intrauterină antenatală, grupul de control - 70 de femei care au născut un copil viu.

**Rezultate și discuții.** Respondentele au fost întrebat despre poziția preferată în timpul somnului când aveau un termen avansat al sarcinii. În eșantionul total, majoritatea femeilor (88%) prefera să doarmă pe una dintre părțile laterale: 47% în poziția combinată stânga și dreapta, doar 22% exclusiv pe partea stângă și 19% pe cea dreapta. O zecime din femeile gravide (11%) își permiteau somnul de noapte pe spate, dintre care 7% combinau somnul pe spate cu una dintre părțile laterale, 4% au preferat somn numai pe spate. O singură mamă gravidă nu putea să relateze poziția preferabilă în timpul somnului, pentru ea travaliul s-a finisat cu nașterea unui nou-născut viu. Am considerat următorii factori de risc potențiali ai decesului antenatal al fătului matur: somn doar pe spate sau în decubit dorsal (OR = 0,77, CI 0,08-7,72), somnul pe spate și pe una dintre părțile laterale (OR = 0,93, CI 0,17-5,08), somn numai pe partea dreaptă (OR = 1,47, CI 0,51-4,20). De asemenea, au fost luați în considerare factorii probabili de protecție: somnul doar pe partea stângă (OR = 0,44, CI 0,14-1,45); o combinație de somn pe partea dreaptă și pe partea stângă (OR = 1,44, CI 0,61-3,39). Durata medie a somnului pe parcursul nopții nu a fost semnificativ diferită în grupul de studiu și cel de control (7,3±0,29 vs. 7,57±0,21; t=0,76, p>0,05). Somnul pe parcursul zilei nu a avut un impact statistic veridic asupra probabilității de finalizare a sarcinii cu deces antenatal al fătului: lipsa somnului în timpul zilei (OR = 1,34, CI 0,46-4,04), somnul rar în timpul zilei (OR = 0,64, CI 0,26-1,61), somnul regulat pe parcursul zilei (OR = 1,33, CI 0,57-3,14). **Concluzii:** Studiul efectuat nu a determinat nicio asociere între poziția preferată în timpul somnului a gravidei în termene avansate ale sarcinii și riscul sporit al decesului antenatal al fătului. Suntem de acord cu opinia unor colegi străini că sunt necesare studii de confirmare înainte de a se face recomandări pentru sănătatea publică.

**Bibliografie:** 1. Minglan Li et al. Supine going-to-sleep position is a major risk factor for term stillbirth: findings from the New Zealand multicentre stillbirth case-control study. In: BMC Pregnancy and Childbirth 2017, 17(Suppl 1):299, p. 1. DOI 10.1186/s12884-017-1457-7 2. Humphries A., Stone P., Mirjalili S.A. Anatomy of the collateral venous drainage in late pregnancy in different positions. In: BMC Pregnancy and Childbirth 2017, 17(Suppl 1):299, p. 7. DOI 10.1186/s12884-017-1457-7 3. Milsom L., Forssman L.: Factors influencing aortocaval compression in late pregnancy. In: Am J Obstet Gynecol 1984, 148(6):764-71. 4. Stacey T., Mitchell E.A. Sleep position and risk of late stillbirth. In: BMC Pregnancy and Childbirth 2012 12(Suppl 1):A12.

Adrian Ioan Toma<sup>1,2</sup>

## ECOGRAFIA SPINALĂ LA NOU-NĂSCUT ȘI SUGAR. ASPECTE NORMALE ȘI PATOLOGICE. CORELAȚIA CU REZULTATELE RMN

<sup>1</sup> Neonatologie, Neurologie Pediatrică. Life Memorial Hospital, București

<sup>2</sup> Universitatea "Titu Maiorescu" București. Facultatea de Medicină

**Obiectiv:** Cercetarea a avut drept obiective stabilirea fezabilității ecografiei spinale la nou-născut și sugarul mic, identificarea imaginilor ecografice normale la diferite vârste, identificarea concordanței între datele ecografice și cele RMN în cazul disrafismelor spinale.

**Material și metode:** Pentru stabilirea fezabilității ecografiei spinale și a identificării imaginilor normale au fost efectuate 350 de ecografii spinale la nou-născuți normali, la termen. Au fost efectuate secțiuni longitudinale și transversale la nivel cervical, toracic, lombar și sacro-coccigian, folosind o sondă liniară cu frecvența de 10 Hz. Au fost notate: poziția și mobilitatea maduvei, diametrele măduvei și ale canalului medular la nivel cervical, toracic, lombar, poziția *conus medullaris*, diametrul *filum terminale*, prezența de chisturi de filum terminale sau conus medular.

Pentru a se stabili vârsta până la care este fezabilă ecografia spinală, au fost trecute în revistă ecografiile spinale efectuate la pacienții din cadrul programului de urmărire pentru nou-născuții cu risc.

Au fost de asemenea investigate cu aceeași tehnică, 40 de cazuri de nou-născuți cu risc de disrafism spinal oculta, indicat prin prezența de stigmat cutanate, sinusuri lombo-sacrate, mase mediane sau paramediane, anomalii detectate intrauterin. Pacienții au beneficiat de examen RMN pentru confirmarea leziunilor identificate ecografic.

În anumite cazuri a fost efectuată urmărirea ecografică a pacienților cu coloană fixată (tethered cord) sau lipo-mielomeningocel pentru a ajuta la fixarea momentului operator.

**Rezultate:** Nivelul *conus medullaris* a fost identificat a fi la nivelul vertebrei L1 în 88 de cazuri (25.1%), spațiul L1-L2 în 203 cazuri (58%) și sub nivelul L2 în 59 de cazuri (16.8%). Grosimea *filum terminale* a fost de 1.8 ( $\pm 0.5$  cm). Nu au fost identificate defecte spinale în cazul nou-născuților normali, fără stigmat. Au fost identificate un număr de 5 chisturi de *filum terminale* și 3 cazuri de *ventriculus terminalis*, fără semnificație patologică.

În cadrul programului de urmărire pentru nou-născuții cu risc, au fost efectuate ecografii spinale la un număr de 36 de pacienți. În 32 din cazuri, ecografiile au fost efectuate până la vârsta de 3 luni, structurile intravertebrale fiind vizibile la această vârstă. În 4 cazuri au fost efectuate ecografii și la vârstele de 4 și 6 luni; ecografiile de la 4 luni au decelat structurile cu suficientă acuratețe, imaginile fiind parțial vizibile la unul dintre pacienți la vârsta de 6 luni, și nevizibile la ceilalți. În 4 cazuri, pacienții au ajuns la ecografie după vârsta de 5 luni, în această situație structurile nu au mai putut fi vizualizate.

Indicațiile pentru ecografie spinală pentru risc de disrafism au fost reprezentate de sinusuri sacro-coccigiene – 24 cazuri, hemangioame în regiunea vertebrală sau paravertebrale – 6 cazuri, zone hiperpigmentate în regiunea vertebrală V cazuri și mase tumorale lombosacrate – 2 cazuri. Au fost identificate 4 lipoame intratecale – 3 lipoame de filum terminale și un lipom dural toracic (asociat unui sindrom plurimalformativ), două cazuri de coloană fixată, asociate cu siringomieli (asociate cu hemangioame în regiunea vertebrală lombară) și două lipo-mielomeningocel. A existat o corelație bună între imaginile ecografice și cele RMN, sensibilitate 100%.

Un caz de coloană fixată cu siringomieli și un caz de lipo-mielomeningocel au beneficiat de urmărire ecografică timp de 3 luni pentru a se stabili momentul operator în funcție de gradul de fixare al coloanei, respectiv creșterea masei tumorale intratecale. În ambele cazuri, a putut fi realizată o urmărire corectă ecografic, momentul operator fiind stabilit în colaborare cu medicul neurochirurg. Pacienții au avut evoluție favorabilă postoperator.

**Concluzii:** Ecografia spinală poate furniza date de încredere dacă este efectuată până la vârsta de 3-4 luni. Pot fi identificate ecografic mobilitatea măduvei, dimensiunile acesteia, poziția *conus medullaris* și a *filum terminale*. În cazul pacienților cu risc de disrafism, ecografia a identificat cu exactitate leziunile ulterior confirmate de examenul RMN și în cazuri selectate a permis urmărirea evoluției leziunii și stabilirea momentului operator. Recomandăm folosirea ecografiei spinale ca primă linie de investigație în cazul pacienților cu risc de disrafism spinal închis, înaintea efectuării examenului RMN.

### SPINAL ULTRASOUND IN NEONATES AND INFANTS. NORMAL AND PATHOLOGIC FINDINGS. CORRELATION WITH MRI RESULTS

**Aim:** The aims of our research were to establish the feasibility of the spinal ultrasound in the neonate and small infant, to identify the normal ultrasound findings at different ages, to identify the correlation between the ultrasound images and the spinal MRI in the case of spinal dysraphisms.

**Material and methods:** In order to establish the feasibility of the spinal ultrasound and identify the normal findings

350 spinal ultrasounds were performed in normal term neonates. There were performed longitudinal and transverse sections in the cervical, thoracic, lumbar and sacro-coccygeal areas, using a linear probe with a frequency of 10 Hz. There were noted: the position and mobility of the spinal cord, the diameters of the cord and spinal canal (cervical, thoracic, lumbar), the position of the conus medullaris, the diameter of filum terminale, the presence of cysts of filum terminale or conus medullaris.

In order to establish the age until the spinal ultrasound can provide reliable images, there were reviewed the spinal ultrasound performed in patients in the follow up programme for infants at risk.

There were also investigated by ultrasound 40 cases of neonates at risk of occult spinal dysraphism, suggested by the presence of cutaneous stigmata, lumbo-sacral sinuses, median or paramedian masses, abnormalities detected in utero. The patients had also spinal MRI performed in order to confirm the abnormalities detected by ultrasound.

In certain situations (see below) serial ultrasound were performed in patients with tethered cord or lipo-myelomeningocele in order to help to establish the optimal timing for surgery.

**Results:** The level of the *conus medullaris* was identified to be situated at the level of L1 in 88 cases (25.1%), L1-L2 space in 203 cases (58%) and below L2 in 59 cases (16.8%). The thickness of *filum terminale* was 1.8 cm ( $\pm$  0.5 cm). There were not identified spinal defects in the case of normal neonates, without stigmata. There were identified 5 cysts of *filum terminale* and 3 cases of *ventriculum terminalis*, with no pathologic significance.

In the case of the patients in the follow up programme, there were performed spinal ultrasounds in 36 patients. In 32 cases, the ultrasounds were performed until the age of 3 months, the intravertebral structures were visible at this age. In 4 cases, the ultrasounds were performed between 4 and 6 months; the ultrasounds performed at 4 months displayed the structures with a sufficient accuracy, the intravertebral space was partially visible in one patient at 6 months and were not visible in the others. In 4 cases, the patients were referred to ultrasound after the age of 5 months, in these cases, the intravertebral structures could not be visualised.

The indications for spinal ultrasound in case of risk of spinal dysraphism were represented by sacro-coccygeal sinuses -24 cases, hemangioma in vertebral or paravertebral regions - 6 cases, hyperpigmented areas in the vertebral region - 5 cases and lumbo-sacral tumoral masses - 2 cases. There were identified 4 cases of lipoma - 3 lipoma of filum terminale and one dural thoracic lipoma (associated with a pluriformformative syndrome), two cases of tethered cord associated with syringomyelia (associated with hemangioma in the vertebral lumbar region) and two lipo-myelomeningoceles. There was a good correlation between the ultrasound images and MRI findings, 100% sensitivity.

In one case of tethered cord and one case of lipo-myelomeningocele serial spinal ultrasounds were performed for 3 months in order to help establishing the optimal time for surgery, in relation the degree of fixation of the cord and the increase of the intrathecal tumoral mass. In both cases a correct ultrasound follow up could be undertaken, the optimal timing for surgery being established in coordination with the neurosurgeon. The patients had a favourable evolution after surgery.

**Conclusions:** Spinal ultrasound can provide reliable data if it is performed until the age of 3-4 months. There could be identified: the mobility of the cord, the dimension of different segments, the position of *conus medullaris* and *filum terminale*. In the case of the patients with a risk of dysraphism, the ultrasound exactly identified the lesions confirmed further by MRI and allowed in selected cases the follow of the evolution of the lesion and help establishing the timing for surgery. We recommend the use of the spinal ultrasound as a first line investigation in the case of patients with risk of closed spinal dysraphism, before the MRI.



Dr. Mihaela Țunescu<sup>1</sup>, Dr. Gabriela Olariu<sup>1</sup>, Dr. Irina Nuță<sup>1</sup>

## IMPACTUL SEPSISULUI NEONATAL ASUPRA PREMATURULUI CU RESTRICȚIE DE CREȘTERE INTRAUTERINĂ CU VG SUB 32 SĂPTĂMÂNI

*Spitalul Clinic Municipal Urgența Timișoara - Clinica Neonatologie "Odobescu"*

### **Cuvinte-cheie: prematur, restricție de creștere intrauterină, sepsis**

**Introducere:** Prematurul cu restricție de creștere intrauterină (RCIU) rămâne o provocare datorită dificultăților de confirmare a diagnosticului definitiv și managementul acestuia fiind asociat nu numai cu un risc crescut al mortalității și morbidității perinatale, dar și cu risc pe termen lung.

**Material și metodă:** Datele materne și neonatale au fost culese din Registrul Național de Detresă Respiratorie din România, perioada inclusă fiind 01.01.2015-01.06 2017, studiul fiind retrospectiv, categoria inclusă fiind prematurii

cu vârsta de gestație mai mică sau egală cu 32 săptămâni, născuți sau aduși prin transfer în secția de Terapie Intensivă Neonatală a Spitalului Clinic Municipal Timișoara și prematurii cu RCIU cu VG sub 32 săptămâni. Variabilele de rezultat au inclus: moartea neonatală, pneumonia congenitală, sepsisul precoce și tardiv și enterocolita necrozantă (NEC). Morbiditatea și mortalitatea neonatale au fost examinate prin analize logice de regresie multivariate, univariate și treptate.

**Rezultate:** S-a constatat o creștere a mortalității și a ratei de sepsis la prematurii cu restricție de creștere comparativ cu prematurii AGA cu aceeași vârstă de gestație. Restricția de creștere la nou-născutul prematur nu a reprezentat un factor de protecție pentru patologii neonatale asociate cu prematuritatea.

**Concluzii:** prematurul cu RCIU, cu VG sub 32 săptămâni prezintă un risc crescut de infecție neonatală, comparativ cu prematurul AGA cu aceeași VG, indiferent de germenele patogen responsabil.

#### THE IMPACT OF NEONATAL SEPSIS ON PREMATURE WITH INTRAUTERINE GROWTH RESTRICTION WITH GA UNDER 32 WEEKS

**Key words:** premature, intrauterine growth restriction, sepsis

**Introduction:** Intrauterine growth restriction (IUGR) in premature infants remains a challenge because of the difficulty of achieving a definitive diagnosis and its management being associated not only with an increased risk of perinatal mortality and morbidity, but also with long-term risk.

**Material and method:** Data were collected from the National Registry of Respiratory Distress in Romania, the period included being 01.01.2015-01.06.2017, the study was retrospective, the categories included were preterm infants with IUGR and GA under 32 weeks and preterm infants with GA under 32 weeks inborn or brought by transfer to the Neonatal Intensive Care Unit of Timișoara Municipal Hospital. Result variables included: neonatal death, congenital pneumonia, early and late sepsis, and necrotizing enterocolitis (NEC). The neonatal morbidity and mortality were examined by univariate and gradual logical multivariate regression analysis.

**Results:** There was an increase in mortality and sepsis rate in preterm with IUGR compared to preterm infants with the same gestational age. The growth restriction in the premature neonate was not found to protect against other neonatal outcomes associated with prematurity.

**Conclusions:** Premature RCIU with GA under 32 weeks is at increased risk of neonatal infection compared to preterm with the same GA, regardless of responsible pathogenic germs.



Gabriela-Ildiko Zonda<sup>1,2</sup>, Luminița Păduraru<sup>1,2</sup>, Andreea-Luciana Avasiloiu<sup>1,2</sup>, Mihaela Moscalu<sup>1</sup>,  
Liliana Pop<sup>2</sup>, Maria Stamatina<sup>1,2</sup>

#### HIPERTENSIUNEA PULMONARĂ A NOU-NĂSCUTULUI – EXPERIENȚA UNEI SECȚII DE TERAPIE INTENSIVĂ NEONATALĂ DE NIVEL III

<sup>1</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie “Grigore T. Popa” Iași

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie “Cuza-Voda” Iași

**Cuvinte cheie:** hipertensiune pulmonară persistentă, oxid nitric, ventilație cu frecvență înaltă

**Introducere:** Hipertensiunea pulmonară persistentă a nou-născutului (HTPPN), cunoscută anterior sub denumirea de persistența circulației de tip fetal este un sindrom caracterizat prin rezistența crescută susținută a vascularizației pulmonare, frecvent asociată cu o rezistență vasculară sistemică scăzută. Aceasta va determina șuntarea sângelui de la dreapta la stânga prin canalul arterial și foramen ovalae, generând hipoxemie. Deși este mai frecventă la nou-născuții la termen și aproape de termen, poate fi întâlnită și la prematurii cu sindrom de detresă respiratorie sau bronhodisplazie. **Scop:** Evaluarea factorilor de risc și a managementului postnatal al nou-născuților cu HTPPN admiși într-o unitate de nivel III din România.

**Material și metodă:** Am realizat un studiu retrospectiv pe 100 de nou-născuți la termen și prematuri diagnosticați cu HTPPN, îngrijiți în perioada Ianuarie 2013 – Decembrie 2017 în Centrul Regional de Terapie Intensivă Neonatală “Cuza-Vodă”. HTPPN a fost clasificată pe baza criteriilor clinice (diferența între SaO<sub>2</sub> pre- și post-ductală), ecografice și a indicelui de oxigenare. Am evaluat vârsta gestațională, greutatea la naștere, scorul Apgar, factorii de risc pentru apariția HTPPN, patologia la internarea în terapie intensivă, momentul debutului HTPPN, complicațiile și modalitățile terapeutice utilizate.

**Rezultate:** Incidența globală a HTPPN în perioada studiată a fost de 1.73% dintr-un total de 5783 nou-născuți internați. Dintre pacienții incluși în studiu, 51% au avut HTPPN severă, 31% moderată și 18% HTPPN ușoară. Rata mortalității la nou-născuții incluși în studiu a fost 31%. Debutul precoce al simptomatologiei < 24 ore s-a asociat cu HTPPN severă ( $r = -0.422$ ,  $p = 0.027$ ). Analiza factorilor de risc a relevat un risc de HTPPN semnificativ mai ridicat la nou-născuții cu asfixie (OR=3.12), tahipnee tranzitorie neonatală (OR=4.1), pneumonie congenitală (OR=2.87) sau alte afecțiuni pulmonare (hemoragie sau embolie pulmonară, pneumotorax, aspirație de lichid amniotic) care interferează cu oxigenarea și ventilația (OR=4.63). Studiul nostru nu a relevat o corelație semnificativă între apariția HTPPN și restricția de creștere intrauterină, sindromul de aspirație de meconiu sau sindromul de detresă respiratorie prin deficit de surfactant. Din lotul de studiu, 11 nou-născuți au necesitat doar ventilație convențională, 78 au necesitat inițial ventilație convențională și ulterior ventilație oscilatorie cu frecvență înaltă (HFOV), iar 4 nou-născuți au necesitat HFOV de la internare. Administrarea de surfactant a fost necesară la 46% dintre pacienți, 41% au necesitat administrare de sildenafil, 75% pentoxifilin, iar 9% dintre nou-născuți au necesitat ventilație cu iNO. Global, tratamentul cu vasodilatatoare nu s-a asociat cu risc crescut de hemoragie pulmonară, însă administrarea de pentoxifilin s-a asociat cu un risc mai mare de hemoragie intraventriculară (OR=5.68,  $p=0.008$ ) și deces (OR=3.67,  $p=0.0159$ ). Analiza multivariată a relevat că necesitatea terapiei cu oxid nitric și HFOV sunt factori predictivi pentru HTPPN severă, pe când necesitatea suportului respirator non-invaziv (CPAP) scade riscul pentru HTPPN severă.

**Concluzii:** HTPPN se asociază cu mortalitate și morbiditate ridicate. Ventilația cu oxid nitric și ventilația cu frecvență înaltă, alături de administrarea de surfactant și sildenafil, reprezintă principalele mijloace terapeutice eficiente în managementul nou-născuților cu HTPPN.

#### PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION OF THE NEWBORN – EXPERIENCE OF A LEVEL III NEONATAL INTENSIVE CARE UNIT

**Keywords:** Persistent pulmonary hypertension of the newborn, nitric oxide, high frequency ventilation

**Introduction:** Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN), previously referred to as persistent foetal circulation, is a syndrome characterized by sustained elevation of pulmonary vascular resistance and is often associated with normal or low systemic vascular resistance. This leads to extrapulmonary shunting from right to left across persistent foetal channels (patent ductus arteriosus and patent foramen ovalae) leading to labile hypoxemia. Although it is mostly seen in term and near term infants secondary to an unsuccessful pulmonary transition at birth, it can also develop in preterm infants with respiratory distress or bronchopulmonary dysplasia. **Aim:** Evaluation of the risk factors and postnatal management of neonates with PPHN admitted in a level III NICU from Iasi, Romania.

**Material and method:** We conducted a retrospective study on 100 term and preterm newborns diagnosed with PPHN, admitted in our centre during January 2013 – December 2017. PPHN was evaluated based on clinical parameters (difference between pre-ductal and post-ductal  $SpO_2$ ), ultrasound evaluation and oxygenation index. We evaluated the gestational age, birth weight, Apgar score, risk factors for PPHN, pathology at admission in intensive care, the moment of clinical presentation of PPHN, complications and therapeutic methods.

**Results:** The overall incidence of PPHN during 2013-2017 was 1.73% out of a total of 5783 neonates admitted in our unit. Of all the newborns included in the study, 51% had with severe PPHN, 31% moderate PPHN and 18% had mild PPHN. The death rate amongst the newborns included in the study was 31%. Early presentation of symptoms, < 24 hours, was associated with severe PPHN ( $r = -0.422$ ,  $p = 0.027$ ). Analysis of the risk factors showed that the risk of developing PPHN was significantly higher in neonates with asphyxia (OR=3.12), transient tachypnea of the newborn (OR=4.1), congenital pneumonia (OR=2.87) or other pulmonary diseases (pulmonary haemorrhage or embolus, pneumothorax, amniotic fluid aspiration) that interfere with normal oxygenation and ventilation (OR=4.63). Our study did not show a significant correlation between the development of PPHN and intrauterine growth restriction, meconium aspiration syndrome or respiratory distress syndrome due to surfactant deficiency. Conventional mechanical ventilation alone was necessary in 11 neonates, 78 were initially managed with conventional ventilation, but later required HFOV, while another 4 newborns required HFOV from admission. Surfactant administration was necessary in 46% of the patients, sildenafil in 41% and pentoxifyllin in 75% of the cases, while 9% of the infants were managed with iNO as selective pulmonary vasodilation. Vasodilation treatment did not increase the risk for pulmonary haemorrhage, but pentoxifyllin infusion was associated with a higher risk of intraventricular haemorrhage (OR=5.68,  $p=0.008$ ) and death (OR=3.67,  $p=0.0159$ ). The multivariate analysis revealed that the need for iNO therapy and high frequency mechanical ventilation are predictive factors for severe PPHN, while requirement of only non-invasive respiratory support (CPAP) decreases the risk for severe PPHN. **Conclusion:** PPHN is associated with high morbidity and mortality. Inhaled nitric oxide along with HFOV, surfactant and sildenafil administration are the main therapies used in the management of newborns with PPHN.



## INFORMAȚII

●

Valentin Friptu, Valentina Diug  
**CONFERINȚA ZILELE MEDICALE „VASILE DOBROVICI”**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,  
Catedra obstetrică-ginecologie și reproducere umană*

În perioada 19-22 aprilie 2018, la Iasi, Hotel Internațional, un locași simpatice și confortabil, s-a desfășurat a XIV-a ediție a Conferinței Zilele Medicale „Vasile Dobrovici”, manifestare de tradiție a specialității obstetrică-ginecologie. Evenimentul a reunit sute de medici ginecologi și obstetricieni din România, Republica Moldova și invitați din străinătate care au dezbătut ultimele noutăți în domeniu.

Tematica Conferinței a fost: Placenta, Afecțiuni medicale asociate sarcinii, Malpraxis în obstetrică și ginecologie, probleme actuale, deosebit de importante pentru practicieni. Trebuie menționat că tematica a fost bine structurată, aprofundat discutată cu dezbateri și propuneri utile.

Cursurile precongres au avut ca teme „Training în laparoscopie ginecologică” – organizat în colaborare cu European Society for Gynecologic Endoscopy. Coordonator de curs - Conf. Univ. Dr. Răzvan Socolov și „Screeningul și diagnosticul aneuploidiei fetale la 11-13 săptămâni - Coordonator de curs - Șef Lucrări Dr. Dragoș Nemescu. Medicii din Republica Moldova au aflat multe noutăți și informații de interes profesional și totodată au efectuat un schimb de informații participând cu comunicări, rezumate și postere.

Interesante și actuale au fost prezentările sesiunii Placenta I. De menționat prezentarea „Actualități în diagnosticul și managementul placentei accreta,„. Astfel s-a menționat, că placenta accreta prezintă risc de imposibilitatea desprinderii placentei de la nivelul peretelui uterin. Complicație majoră e hemoragia incontrollabilă, morbiditate&mortalitate maternă înaltă. E important diagnosticul prenatal pentru un management planificat al nașterii. Manifestări clinice: frecvent asimptomatice, hemoragie peripartum, naștere prematură, IUGR, deces perinatal. Evaluarea imagistică prenatală: ecografie transabdominală, vaginală, RMN, criterii standardizate ecografice. Există mai multe abordări. Management conservator.

*Tehnica extirpativă* (decolare manuală de placenta). Îndepărtarea manuală de placenta duce la hemoragie masivă - manevra trebuie evitată în special în cazurile neconfirmate, dar cu suspiciune ridicată.

*Abordare expectativă*. Placenta rămâne pe loc. Resorbția acesteia. Scăderea circulației sangvine duce la necroză tisulară și detașarea progresivă. Secționarea cordonului ombilical lângă inserția placentară, suturarea cavității uterine. Administrarea de Metotrexat, duce la accelerare de resorbție placentară. Efecte secundare: neutropenie, aplazie medulară, infecție secundară. Necesită monitorizare, B-HCG, IR Doppler vascular.

Embolizarea uterină chirurgicală sau radiologică preventivă . Avantaje – scade riscul de sângerare intraoperatorie, previne hemoragiile secundare, accelerează resorbția țesutului placentar. Resorbția histeroscopică sistematică a țesutului de placenta accreta rămas in situ. Histeroscopii seriate + energie bipolară.

*Chirurgie conservativă cu o singură etapă*. Chirurgia conservativă într-o singură etapă operatorie constă în rezecție miometrală parțială – îndepărtarea regiunii placentare invazive. Reconstrucție uterină imediată. Consolidarea vezicii urinare. Soluție optimă pentru cazurile fără acces la radiologie intervențională.

*Procedura triplu P*. Ultrasonografie placentară peoperatorie pentru depistarea marginii placentare superioare. Devascularizarea pelvină prin inserarea preoperatorie a unui cateter cu balon intraarterial. Abandonarea încercării de a îndepărta întreaga placenta prin excizie largă miometrală și reconstrucție uterină. Cezariana – histerectomie. Incizie recomandată, la distanță de inserția placentară, incizie fundică urmată de sutură.

Histerectomie, timp operator următor.

Ca concluzii, este important diagnosticul prenatal. Operația cezariană planificată la 35-36 săptămâni, urmată de histerectomie efectuată de o echipă cu experiență (la necesitate multidisciplinară), reduce morbiditatea & mortalitatea materno/fetală.

Un deosebit interes au prezentat sesiunile Malpraxis în obstetrică și ginecologie, cu dezbateri la Masa Rotundă. Prezentarea Profesor Dr. Vasile Astărăstoae „Malpraxis în România, responsabilitate, formalism sau hazard? - este o realitate tristă și în RM.

Astfel, s-a concluzionat de a renunța la termenul de MALPRAXIS și înlocuirea acestuia cu termenul de EROARE MEDICALĂ sau ACCIDENT MEDICAL.

Asigurarea medicilor de către unitățile sanitare.

Obligarea societăților de asigurare la plata despăgubirilor morale.

Iar pentru a evita malpraxisul e necesar:

Acuratețea completării dosarului medical

Consimțământ informat

Comunicarea și urmărirea adecvată a pacientei

Un deosebit respect și sincere mulțumiri adresăm organizatorilor acestei interesante manifestări Prof. Dr. Mircea Onofriescu și Prof. Dr. Ștefan Buțoreanu pentru posibilitatea de a participa la Conferință într-o ambianță colegială, prietenoasă, academică care își păstrează actualitatea de la prima ediție, de-a lungul anilor.



Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"



IMSP Institutul Mamei  
și Copilului



AMOG din R.M.

Stimați colegi,  
în perioada 13-15 septembrie 2018,  
va avea loc  
**AL VI-LEA CONGRES NAȚIONAL  
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ  
ÎN OBSTETRICĂ-GINECOLOGIE ȘI PERINATOLOGIE**  
în or. Chișinău, Centrul Internațional de Expoziții "MoldExpo", str. Ghiocilor 1  
(Casa Sărbătorii, Casa Vinului)

Manifestarea va avea sesiuni cu tematică:

Obstetrică – Ginecologie

Neonatologie

Moașe/asistente.

Președintele Congresului – Prof. Dr. Valentin Friptu.

[sogm2018@yahoo.com](mailto:sogm2018@yahoo.com)

Tel. +(373)32205854; +(373)32205855; Mob. +(373)69105774