

Guna Bowel în tratamentul copiilor cu pancreatită acută

*L. Cerempei, L. Grițco

Department of Pediatrics, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
93, Burebista Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37369724507. E-mail: lcerempei@rambler.ru
Manuscript received March 02, 2012; revised April 30, 2012

GUNA Bowel in the treatment of children with acute pancreatitis

The results of biological assays in patients with acute pancreatitis confirmed oxidative stress, as manifested by increased HPL and DAM and lower total antioxidant activity indices. Toxic syndrome was evidenced by the high correctness of the middle molecules (1.4 times) and necrotic substance (1.6 times) compared with controls. Change in excretory function was manifested in hyperamylasemia and hyperlipasaemia. Use of GUNA Bowel preparation in the standard treatment contributed a return to normality and restored biological indicators of pancreas excretory function.

Key words: acute pancreatitis, Guna Bowel, children.

GUNA Bowel в лечении детей с острым панкреатитом

Результаты биологических исследований у пациентов с острым панкреатитом подтвердили окислительный стресс, что проявляется увеличением МДА и гидроперекисей липидов, а также снижением индексов общей антиоксидантной активности. Токсический синдром выявился через высокую достоверность средних молекул (в 1,4 раза) и некротических веществ (в 1,6 раза) по сравнению с контрольной группой. Изменения экскреторной функции проявились через гиперамилазэмию и гиперлипазэмию. Применение препарата Guna Bowel в стандартном лечении способствовало с достоверностью к возвращению к нормальным биологическим показателям и восстановлению экскреторной функции поджелудочной железы.

Ключевые слова: острый панкреатит, Guna Bowel, дети.

Introducere

Fiziopatologia PA este deocamdată incomplet cunoscută. Evenimentele fiziopatologice din PA se declanșează la nivelul celulelor acinare pancreatice. Pancreatita acută este inițiată de activarea prematură a zimogenului în interiorul acinilor. Colecistokina, factor inițiator al pancreatitei acute, produce o modificare a citoscheletului celulei pancreatice cu blocarea exocitozei. Astfel, rezultă o fuziune între granulele de zimogen cu grade diferite de maturitate și/sau lizozomi. Aceasta duce la activarea tripsinogenului la tripsină și la activarea altor proteaze [1, 2, 10]. Proteazele activate realizează peroxidarea lipidelor membranare, creând un stres oxidativ celular propice pentru activarea citosolică a factorului nuclear kB (NF-kB). Indicatorii de bază în patogenia pancreatitei acute sunt: tripsina, chimotripsina, elastaza, Ca²⁺, PAF (factor activator plachetar), Kalicreina, TNF α , interleukinele (IL 1, 6, 8), oxidul nitric. În pofida succeselor considerabile în evaluarea factorilor patogenici în pancreatita acută, multe întrebări rămân nerezolvate, inclusiv și aprecierea rolului mecanismelor biochimice în evoluția afecțiunii. Până în prezent, problema acțiunii NO este abordată insuficient, și se produce preponderent de către fagocite, în procesele metabolice în țesutul glandei pancreatice. Bariera antioxidantă este un sistem complicat de enzime, elemente și substanțe care se formează pentru a proteja organismele aere impotriva concentrațiilor crescute de oxigen, din care rezultă producerea de RLO distructive. În ultimii ani, un interes deosebit este îndreptat asupra tratamentului antioxidant. Studiile recente demonstrează oportunitatea asocierii preparatelor antioxidante în schema de tratament a pancreatitelor acute la copii. Principalele enzime cu efect antioxidant se consideră a fi SOD (superoxidismutaza) și glutation-peroxidaza [4, 7, 9].

Elucidarea mecanismelor noi patogenetice cu determinarea importanței proceselor de oxidare, antioxidare, rolului NO în tratamentul pancreatitei acute la copii este actuală. Un biomarker al stresului oxidativ se consideră a fi dialdehida malonică (DAM) – aldehydă ce apare în organism în urma degradării acizilor grași polinesaturați în lipsa antioxidantilor. SOD reprezintă prima linie de apărare a organismului în fața stresului oxidativ [6]. SOD este o metaloenzimă, care are funcțiile reglatorului principal al proceselor de oxidare în celulă și de neutralizare a efectelor nocive ale stresului oxidativ și este una dintre cele mai importante componente ale barierei antioxidante la om [2, 3, 5, 9].

Insuficiența eficacității metodelor terapeutice în pancreatita acută contribuie la aprobarea metodelor noi de diagnostic și tratament.

Scopul lucrării. Determinarea eficacității terapiei cu preparatul Guna bowel la copiii cu pancreatită acută în baza evoluției sindroamelor toxic, de oxidoreducere și indicilor funcției exocrine ai glandei pancreatice.

Material și metode

S-a efectuat un studiu în IMSP SCM "V. Ignatenco" în secția gastroenterologie pediatrică, care a inclus 100 de pacienți cu pancreatită acută. **Criterii de includere:** vârsta 3-18 ani și diagnostic confirmat al pancreatitei acute. **Criterii de excludere:** copii mai mici de 3 ani, copii cu pancreatită acută neprecizată, copii cu patologii concomitente grave, copii care încalcă recomandările medicale.

Copiii au fost divizați în următoarele loturi: I lot – copii sănătoși – 20; al II lot – 40 de copii cu pancreatită acută, care au administrat tratament standard, al III lot – 30 de copii, la care li

s-a administrat terapie standard și preparatul homeopatic *Guna Bowel*, și al IV lot – 30 de copii care au administrat terapie standard. Toți pacienții au fost evaluați după un protocol special la debutul bolii și peste 1 lună de tratament.

Pacienții au fost supuși examenului complex clinico-biologic și instrumental: ultrasonografia organelor digestive, EGDS. S-au efectuat investigații biologice: analize generale ale sângelui și urinei, teste biochimice și imunoenzimatiche pentru aprecierea amilazei serice, ALT, AST, bilirubinei generale și fracțiilor ei, proteinei totale, ureei, glucozei, colesterolului. S-a monitorizat ionograma, echilibrul acido-bazic sanguin. Corpii cetoni în urină au fost apreciați după metoda biochimică cu nitroprusid de sodiu.

Au fost determinate în serul sangvin indicii stresului oxidativ – produșii moleculari ai peroxidării lipidelor: HPL timpurii, intermediari și tardivi, DAM (dialdehida malonică), AAT, NO. Indicii sindromului toxic (molecule medii, substanțe necrotice).

Nivelul HPL (timpurii, intermediari și tardivi), rezultați de peroxidarea lipidică, s-au determinat prin extracția lor cu amestecul haptan-izopropanol după prelucrarea bioprobei cu sulfat de cupru, sulfat de amoniu și soluție tampon KCl-HCl 0,1 M, Ph 1,4, urmărind estimarea lor cantitativă prin spectrofotometrie. Aprecierea unui alt produs de peroxidare a lipidelor – dialdehida malonică – se efectua spectrofotometric, urmărind capacitatea dialdehidei malonice de a reacționa cu acidul tiobarbituric. Determinarea activității antioxidate totale se baza pe inhibiția oxidării ascorbat și fiero-induse a prooxidantului tween 80 până la dialdehida malonică [7, 8, 10].

Tratamentul în perioada de acces se efectuează în staționar și include dieta 5p și următoarele medicamente:

- Terapia perfuzională: sol. Glucoză 10%, sol. KCl 4%, sol. NaCl 10% (cu scop de detoxificare și de reechilibrare hidroelectrolitică).

- Inhibitorii pompei de proton: Omeprazol 1 mg/kg/zi, administrat în 2 doze sau Lorazepam 0,05-0,1 mg/kg/zi.
- Fermentoterapia. (Pangrol, Mezim) în timpul mesei, minimum 2 săptămâni.
- Antacide în hiperchlorhidrie avansată: Maalox (doza administrată în funcție de vârstă) x 3 ori pe zi.
- Spasmolitice (Duspatalina, Buscopan 2-3 săptămâni).

Antibioticoterapie: (cefalosporine II, III, aminopeniciline) în cazuri cu sindrom toxic cu febră, indici de inflamație în hemoleucogramă și la copiii cu bronșite și pneumonii acute.

Bazându-ne pe capacitățile preparatului homeopatic *Guna bowel* de detoxicare, micșorarea flatulenței și majorarea motricității intestinale, l-am inclus în schema terapeutică de la debutul bolii fig. 1. Doza a fost indicată în funcție de vârstă: la copiii în vârstă de până la 2 ani – câte 3 picături x 3 ori/zi; de la 2-6 ani, câte 5 picături x 3 ori pe zi și de la 6-10 ani – câte 10 picături x 3 ori pe zi. Durata curei – 1 lună (fig. 1).

Rezultate și discuții

Toți pacienții examinați au fost spitalizați în mod urgent în secția Gastroenterologie pediatrică sau reanimare și terapie intensivă. Factorii declanșatori în dezvoltarea pancreatitei acute ar fi: infecțiile tractului respirator și patologia organelor ORL (tonzilofaringită, sinusită), gastrite, gastroduodenite, disfuncții ale vezicii biliare și factorul alimentar. În tabloul pancreatitei acute s-au evidențiat următoarele sindroame: algic, dispeptic, asteno-neurotic și de intoxicație.

În studiul nostru, nivelurile circulante ale HPL și DAM, produse ale oxidării peroxidice ale lipidelor, sunt semnificativ crescute la pacienții cu pancreatită acută, în comparație cu lotul maror și sunt reprezentate în tabelul 1.

Cele mai înalte valori ale HPL timpurii au fost înregistrate

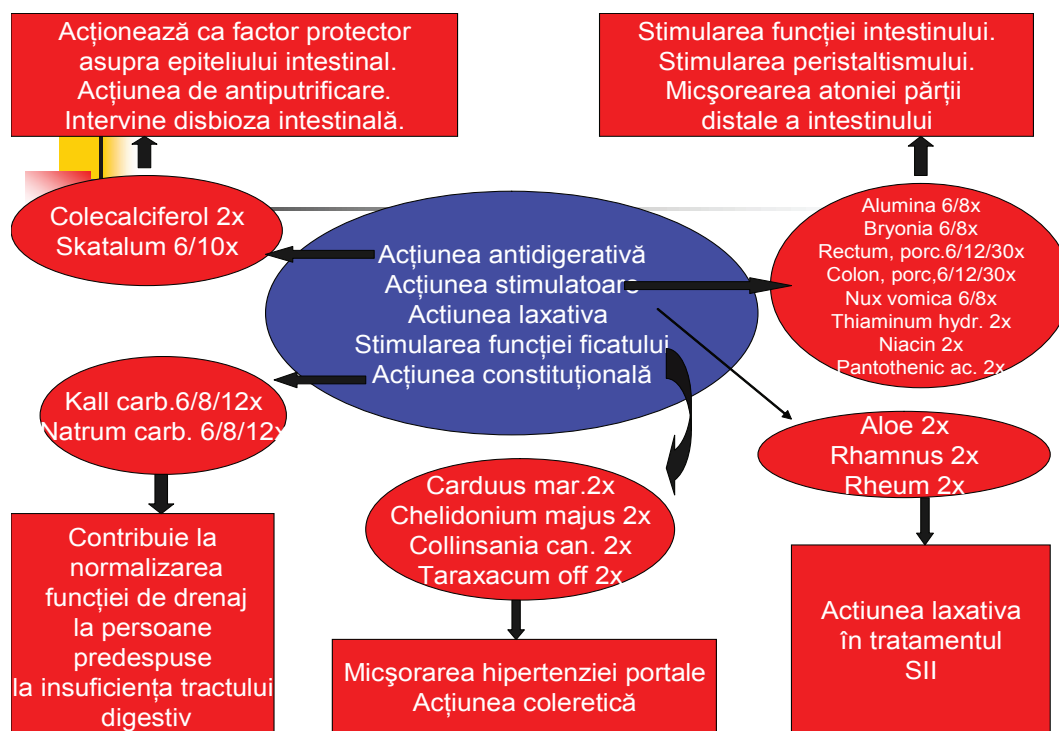


Fig. 1. Mecanismul acțiunii preparatului Guna Bowel.

la pacienții lotului II de studiu (copii cu pancreatită acută de la debutul bolii) $16,76 \pm 0,29$ uc/ml ($p < 0,001$).

La fel, și HPL-hexan-intermediari au înregistrat valori maxime în lotul II de studiu, la copiii cu pancreatită acută, care au administrat *Guna bowel* în prima zi și a constituit $5,27 \pm 0,15$ uc/ml cu revenirea la limitele normei, peste o lună $4,81 \pm 0,17$ uc/ml. La pacienții care nu au administrat *Guna Bowel* în schema terapeutică HPL-hexan intermediari s-au constatat mai înalți.

S-a determinat scăderea semnificativă a HPL-hexan-tardiv $0,55 \pm 0,03$ uc/ml ($p < 0,01$), față de lotul martor care a constituit $2,08 \pm 0,52$ uc/ml.

S-a observat scăderea HPL-izopr-intermitenți și tardivi în lo-

tul II (copii cu PA) cu revenirea la limitele normei, peste o lună după tratament (lotul III și IV) ($p < 0,001$).

Valorile DAM au fost observate în cantități mari la copiii lotului II de studiu, cu scăderea ulterioară a valorilor peste o lună ($p < 0,05$), față de lotul III de studiu la care concentrația DAM s-a înregistrat în limitele maxime $18,09$ uc/ml ($p < 0,05$).

Rezultatele obținute argumentează rolul stresului oxidativ în fiziopatologia pancreatitei acute, care se caracterizează prin creșterea semnificativă a nivelurilor serice ale produșilor moleculari ai peroxidării lipidelor – HPL și DAM, cu scăderea ulterioară și cu atingerea valorilor normale.

Determinarea funcției glandei pancreatice la copiii cu pan-

Tabelul 1

Nivelurile produselor oxidării peroxidice ale lipidelor la copiii cu pancreatită acută

Marcherii	Sănătoși (n = 20) I-lot P1	Copiii cu PA 1 zi (n = 40) II-lot P2	Copiii cu PA tratați cu Guna Bowel III-lot (1 lună) (n = 30) P3	Copiii cu PA tratați standard 1 lună IV-lot (n=30) P4	p
HPL_hexan timp uc/ml	$13,93 \pm 0,43$	$16,76 \pm 0,29$ ***	$15,84 \pm 0,53$ **	$13,03 \pm 0,06$	$P_{3-4 < 0,001}$
HPL-hexan -interm uc/ml	$4,7 \pm 0,44$	$5,27 \pm 0,15$	$4,81 \pm 0,17$	$5,19 \pm 0,13$	
HPL-hexan-tardiv uc/ml	$2,08 \pm 0,52$	$0,55 \pm 0,03$ **	$0,62 \pm 0,05$ **	$0,86 \pm 0,05$ *	$P_{3-4 < 0,01}$
HPL_izopr -timp uc/ml	$13,32 \pm 0,15$	$14,3 \pm 0,21$ ***	$14,9 \pm 0,51$ **	$12,78 \pm 0,32$	$P_{3-4 < 0,01}$
HPL-izopr -interm uc/ml	$10,36 \pm 0,17$	$8,83 \pm 0,17$ ***	$9,31 \pm 0,53$	$8,32 \pm 0,25$ ***	$P_{2-4 < 0,001}$
HPL-izopr -tardivi uc/ml	$1,6 \pm 0,16$	$1,4 \pm 0,1$	$1,55 \pm 0,25$	$1,61 \pm 0,2$	
DAM μ M/l	$15,32 \pm 0,64$	$18,96 \pm 0,99$ **	$17,14 \pm 0,47$ *	$18 \pm 0,9$ *	$P_{2-4 < 0,01}$
AAT-hexan mM/s.l	$0,83 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,04$ ***	$0,4 \pm 0,057$ ***	$0,46 \pm 0,06$ ***	
AAT-izopr mM/s.l	$3,25 \pm 0,22$	$3,93 \pm 0,25$ *	$3,62 \pm 0,59$	$3,06 \pm 0,37$	

* - $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – față de valorile lotului de copii sănătoși; HPL – hidroperoxizii lipidici.

creatită acută după nivelul de α -amilază și lipază a demonstrat tendința de creștere a nivelului de lipază în lotul II de studiu (PA în I zi), atingând valoarea medie 67 u/l, în comparație cu lotul de control (copii sănătoși), care au avut valori normale, nivelul de α -amilază a atins media de $120,54$ u/l în lotul II de studiu cu revenirea la limitele normei în lotul III și IV din studiu (fig. 2).

Oxidul nitric este un radical liber, o substanță chimică esențială în numeroase procese fiziologice și fiziopatologice [2, 3, 8]. Oxidul nitric (NO) este un mediator biologic, implicat în multiple procese fiziologice și fiziopatologice, cu o influență marcată asupra dezvoltării pancreatitei acute și a procesului de recuperare. Luând în considerație un spectru mare al efectelor biologice ale NO, așa ca reglarea tonusului vascular, adeziunea și agregarea trombocitelor, transmiterea semnalelor intraneuronale, acțiunea proapoptogenă și bactericidă, este necesar de determinat rolul NO în patogenia pancreatitelor acute la copii [5, 10].

Inițial nivelul oxidului nitric s-a majorat la pacienții lotului IV de studiu ($81,39 \pm 3,98$ μ M/l), în comparație cu copiii sănătoși

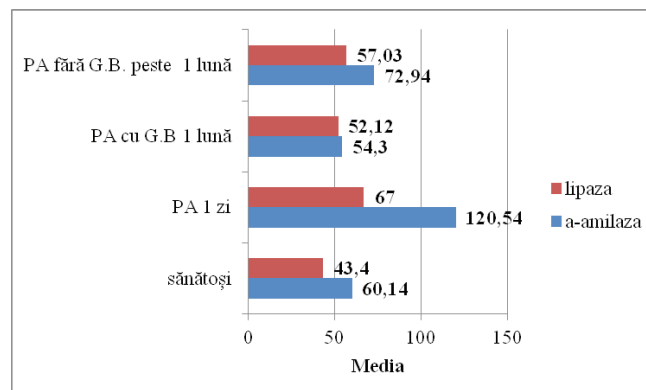


Fig. 2. Caracteristica funcției glandei pancreatice la copiii cu pancreatită acută (după nivelul α -amilazei și lipazei).

($78,7 \pm 2,85$ μ M/l). La copiii lotului III de studiu (PA peste o lună cu tratament *Guna bowel*) s-a evidențiat micșorarea vădită a oxidului nitric până la $74,67 \pm 6,34$ μ M/l (fig. 3).

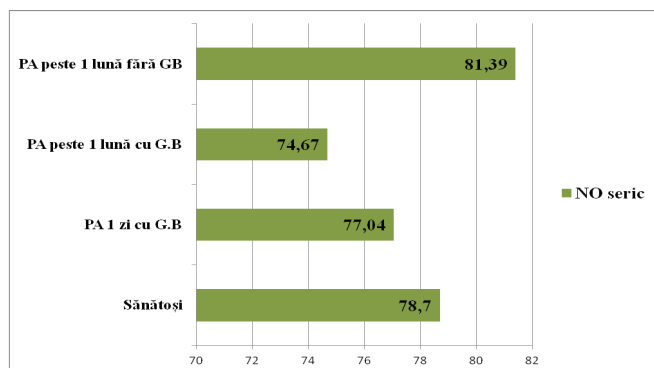


Fig. 3. Dinamica NO seric la copiii cu PA.

La pacienții cu pancreatită acută, concentrația moleculelor medii a crescut atingând valorile maximele $22,58 \pm 1,77 \mu\text{M/l}$ și revenit la valori normale $14,66 \pm 0,6 \mu\text{M/l}$ după tratament cu *Guna bowel* $p < 0,001$, $t = 4,23$. În lotul III de studiu s-a observat micșorarea nivelului moleculelor medii mai lentă ($17,89 \pm 1,36 \mu\text{M/l}$) $p < 0,05$, în comparație cu copiii care au administrat tratament cu *Guna bowel* (fig. 4).

Nivelul substanțelor necrotice s-au determinat în valori maxime în lotul II de studiu (PA -debut) $2,28 \pm 0,17 \text{ u/c}$ cu revenirea la indicii normali după tratamentul cu *Guna bowel* timp de 1 lună $1,46 \pm 0,07 \text{ u/c}$, dar la pacienții lotului III de studiu s-a observat micșorarea mai lentă a valorilor ($1,85 \pm 0,12 \text{ u/c}$) ($p < 0,05$) (fig. 5).

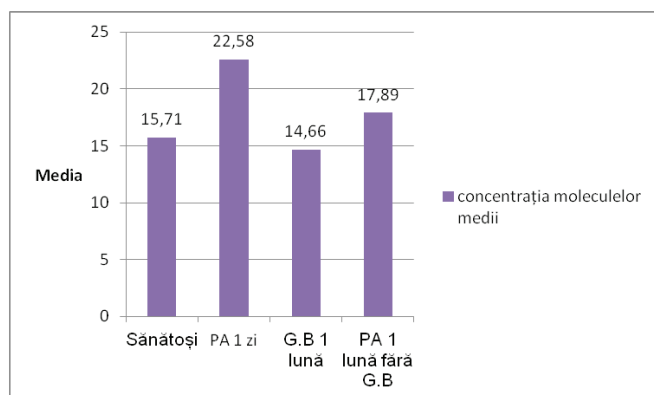


Fig. 4. Manifestările biologice ale sindromului toxic la copiii cu pancreatită acută după concentrația moleculelor medii.

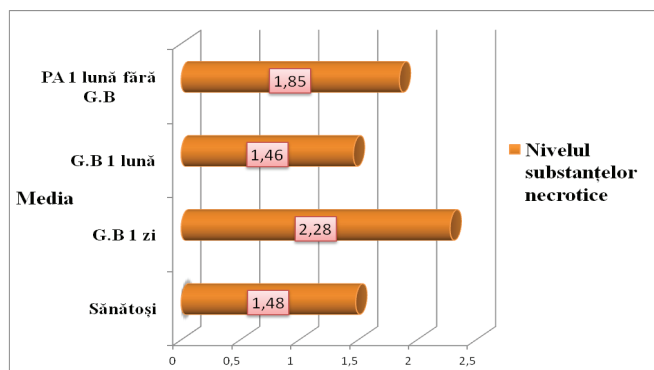


Fig. 5. Manifestări biologice ale sindromului toxic la copiii cu pancreatită acută după concentrația substanțelor necrotice.

Substanțe necrotice sunt produse ale metabolismului proteic și confirmă descompunerea nucleotidelor la acizi nucleici, fapt care contribuie la stabilirea gradului de intoxicație.

Moleculele medii sunt la fel indici de toxicitate, ating cantități mari în forme severe.

Încluderea în tratamentul de bază a preparatului homeopatic *Guna bowel* în terapia de bază a contribuit marcant la ameliorarea tabloului clinic al copiilor cu pancreatită acută: la toți copiii, în primele 3 zile a dispărut sindromul algic (la copiii din grupul de control – numai la 87% de pacienți), sindromul de intoxicație s-a redus la 86% dintre copiii din lotul de bază și la 67% din cel de control, sindromul vomei în primele 2 zile a încetat la 87% copii, care au administrat *Guna bowel* și la 74% copii din lotul de control. Acidoza metabolică s-a deminuat în I zi de tratament la 68% pacienți din grupul de bază și la 45% copii, cărora li s-a administrat *Guna Bowel*.

Așadar, includerea în schema terapeutică a preparatului *Guna bowel* a contribuit la ameliorarea tabloului clinic la copiii cu pancreatită acută: accelerarea diminuării sindromului algic de 1,2 ori și cel de intoxicație – de 1,3 ori, micșorarea perioadei de vomă și restabilirea hidro-electrolitică de 1,5 ori mai rapid, în comparație cu lotul de control. Administrarea *Guna Bowel* în tratamentul copiilor cu pancreatită acută a contribuit la diminuarea indicilor biochimici ai sindromului toxic, la stabilirea parametrilor sistemului pro- și antioxidant, a funcției excretorii a glandei pancreatice.

Concluzii

1. Sindromul toxic la copiii cu pancreatită acută se caracterizează biologic cu majorarea concentrației moleculelor medii la debutul bolii până la $22,58 \pm 1,77 \text{ u/c}$ ($p < 0,001$) și revenirea la indicii normali peste o lună de tratament standard și includerea în debutul pancreatitei acute în schema terapeutică a preparatului *Guna Bowel*. Nivelul moleculelor medii s-a constatat de 1,2 ori mai mare, dar substanțele necrotice de 1,6 ori, în comparație cu copiii sănătoși și au atins valori normale la pacienții care au administrat *Guna Bowel*.
2. În sistemul de oxidoreducere s-a determinat majorarea cu vereziditatea HPL, DAM și micșorarea AAT în debutul pancreatitei acute și normalizarea lor marcantă în lotul copiilor care au primit *Guna Bowel*.
3. Modificarea funcției excretorii a glandei pancreatice s-a caracterizat prin majorarea nivelului de α -amilază de 2 ori și de lipază – de 1,5 ori în debutul bolii, în comparație cu lotul copiilor sănătoși, restabilirea mai vădită a indicilor s-a constatat la copiii care au administrat *Guna Bowel*.

Bibliografie

1. Anderson R, Eckerwall G, Haraldsen P. Novel Strategies for the Management of Severe Acute Pancreatitis, Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Verlag: Springer, 2000;379-389.
2. Appelros S, Petersson U, Toh S, et al. Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Brit. J. Surg.* 2001;88(2):216-221.
3. Balthazar E. Acute Pancreatitis: Assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology.* 2002;223:603-613.
4. Buter A, Imrie CW, Carter CR, et al. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg.* 2002;89:298-302.

5. Gumeniuc NI, Kirkilevskii SI. Инфузионная терапия. Теория и практика. Киев: Книга плюс, 2004;208.
6. Issenman R: Cyclic vomiting syndrome. *Digest Health in Children, International Foundation for Functional Gastrointestinal Disorders*. 2002;2(2):1-2.
7. Kenny P. Syndrome de vomitos ciclicos: un enigma pediátrico vigente [Spanis]. *Arch argent pediatr*. 2000;98(1):34-40.
8. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J HepatobiliaryPancreat Surg*. 2006;13:10-24.
9. Szabo MR. Determination for Antioxidant Activity Spectrophotometric Assay. *Chem. Pap.* 2007;61(3):214-216.
10. Wolf FL. The role and evolution SOD in algae. New Jersey, abstract of the dissertation. 2006;11-23.

Profilaxia malformațiilor congenitale. Factori de risc. Diagnostic și tactică medicală

O. Cernetchi, *Z. Sârbu, C. Ostrofeț

Department of Obstetrics and Gynecology, Nicolae Testemitanu State Medical and Pharmaceutical University
20 Melestiu Street, Chisinau, Republic of Moldova

*Corresponding author: +37369276248. E-mail: zinaidasarbu@yahoo.com

Manuscript received March 05, 2012; revised March, 2012

The prophylaxis of congenital malformations: the risk factors, diagnosis and medical practice

In this work, interrelations about deficiencies of vitamins and microelements in aperiaries congenital malformations were analyzed. Utilization of this substance is optimal in preventing congenital malformations. Using the risk factors is the first step in suspected cases of congenital malformations. It is very important to confirm or infer congenital malformations, because the optimal gestational age for completed gestation in our country is 21 weeks and 6 days.

Keywords: congenital malformation, acidi folic, iod, zinc, risk factors, diagnosis.

Профилактика врожденных аномалий развития. Факторы риска. Диагностика и медицинская практика

В настоящей работе приводится систематический анализ взаимосвязи между дефицитом витаминов (фолиевая кислота) и микроэлементов (йод, цинк) и возникновением врожденных аномалий развития. А также, показаны факторы, определяющие группы риска, при этом даются диагностические шаги, которые помогают определить наличие врожденных аномалий развития до 21 недель беременности и 6 дней.

Ключевые слова: врожденные аномалии, фолиевая кислота, йод, цинк, факторы риска, диагноз.

Conform datelor serviciului informațional al Ministerului Sănătății din Republica Moldova, în structura mortalității și morbidității perinatale, neonatale precoce și infantile, malformațiile congenitale (MC) ocupă 18,1%, deformațiile – 23,6%, și anormaliile cromozomiale – 30,2%. Anual, malformațiile congenitale ocupă locul doi în mortalitatea infantilă, una din cauzele majore fiind malformațiile congenitale și aberațiile cromozomiale. Conform datelor literaturii de specialitate, circa 50% din avorturile spontane în primul trimestru de sarcină sunt cauzate de anomalii cromozomiale.

Datele statistice, înregistrate la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, constată următoarea structură a malformațiilor congenitale la copii cu vârsta de sub 1 an: malformații ale aparatului osteomuscular s-au apreciat în 27,1% cazuri (a. 2003) vizavi de 26,8% (a. 2010); malformații ale aparatului cardiovascular au fost constatate în 20,4% cazuri (a. 2003) vizavi de 12,7% (a. 2010); malformații congenitale ale sistemului nervos s-au determinat în 9,8% cazuri (a. 2003) vizavi de 5,6% (a. 2010); malformații congenitale ale sistemului reproductiv au fost depistate în 9,0% cazuri (a. 2003) vizavi de 9,9% (a. 2010); malformații congenitale ale sistemului maxilofacial s-au constatat în 3,9% cazuri (a. 2003) vizavi de 1,4% (a. 2010); malformații

congenitale ale aparatului digestiv au fost apreciate în 3,3% cazuri (a. 2003) vizavi de – 4,2% (a. 2010); malformații congenitale ale sistemului renal au fost apreciate în 2,6% cazuri (a. 2003) vizavi de 4,2% (a. 2010); malformații congenitale ale aparatului respirator au fost determinate în 0% procente (a. 2003) vizavi de 1,4% (a. 2010); malformații multiple au fost constatate în 10,4% cazuri (a. 2003) vizavi de 25,4% (a. 2010).

Așadar, analizând datele prezentate mai sus putem constata că marea majoritate a malformațiilor sunt cam la același nivel în anul 2003 și 2010; s-a majorat incidența de malformații ale sistemului respirator, renal, și, foarte mult, s-au majorat malformațiile multiple. Deaceea este necesar de a înțelege momentul formării malformațiilor congenitale, adică să luăm în calcul perioadele critice ale organogenezei.

Astfel, prima perioadă critică este cea de rezistență – primele 0-11 zile de sarcină, adică zilele a 15-27 de ciclu menstrual, acest răstimp fiind decisiv în aplicarea legii naturii "totul sau nimic". Această perioadă se mai numește și prediferențială, pentru ea este caracteristică posibilitatea dezvoltării anomaliilor severe, iar resursele organismului feminin sunt capabile să rezolve problema prin eliminarea produsului patologic de concepție. Pacienta poate nici să nu știe că a fost concepută o sarcină. Câteodată une-