

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.132-007-053.1-053.2(043.2)

GAVRILIUC Natalia

**FACTORII DE RISC ȘI DIAGNOSTICUL TIMPURIU
ÎN COMPLICAȚIILE AORTOPATIILOR CONGENITALE
LA COPII**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Pediatrie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu din Republica Moldova, Consorțiul fondator al Școlii doctorale în domeniul Științe medicale.

Conducător

Palii Ina,

Dr. hab. șt. med., conf. univ.

Conducător prin cotutelă

Ciubotaru Anatol

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membrii comisiei de îndrumare:

Revenco Ninel

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Sglimbea Anca

Dr. șt. med.

Caraman Anatolie

Dr. șt. med.

Susținerea va avea loc la 24.06.2020, ora 14:00, prin aplicația Google Meet accesând linkul: <https://meet.google.com/iyy-hcsz-rtx>, în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.02.2020, (proces-verbal nr. 7).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Țurea Valentin,

Dr. hab. șt. med., prof. univ.

Membri:

Stamati Adela,

Dr. șt. med., conf. univ.

Repin Oleg,

Dr. șt. med., conf. univ.

Palii Ina,

Dr. hab. șt. med., conf. univ.

Grosu Victoria,

Dr. hab. șt. biol., prof. univ.

Ciobanu Nicolae,

Dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Caraman Anatolie,

Dr. șt. med.

Autor: Gavriiliuc Natalia

© Gavriiliuc Natalia, 2020

CUPRINS

ADNOTARE	5
АННОТАЦИЯ	6
SUMMARY	7
LISTA ABREVIERILOR	8
INTRODUCERE	10
1. AORTOPATIILE CONGENITALE LA COPII:	
ASPECTE CONTEMPORANE ȘI PARTICULARITĂȚI	15
1.1. Aortopatiile congenitale la copii – entități, date generale și epidemiologice	15
1.2. Mecanismele fiziopatologice și hemodinamice ale aortopatiilor congenitale la copii	24
1.3. Particularitățile clinico-paraclinice și cele evolutive ale aortopatiilor congenitale la copii	27
1.4. Factorii de risc în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii	32
1.5. Opțiuni terapeutice contemporane (medicamentoase, endovasculare și chirurgicale)	34
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	39
2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului	39
2.2. Caracteristica lotului de studiu	42
2.3. Metodologia cercetării	46
2.4. Examenul paraclinic și cel instrumental de investigare	47
2.5. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute	51
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE ALE AORTOPATIILOR CONGENITALE LA COPII	54
3.1. Studiul profilului demografic, anamnestic și clinic al copiilor cu aortopatii congenitale..	54
3.2. Particularitățile paraclinice (parametrii de laborator, radiologici, electrocardiografici) la copiii cu aortopatii congenitale.....	63
3.3. Particularitățile ecocardiografice-morfometrice ale aortei la copiii cu aortopatii congenitale	69
4. PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ȘI FACTORII DE RISC AI COMPLICAȚIILOR AORTOPATIILOR CONGENITALE LA COPII	81
4.1. Particularitățile evolutive paraclinice ecocardiografice ale aortopatiilor congenitale la copii.....	81
4.2. Factorii de risc ai complicațiilor aortopatiilor congenitale la copii	85
4.3. Factori cu rol de prognostic al complicațiilor aortopatiilor congenitale la copii	92
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI	105
BIBLIOGRAFIE	107
ANEXE	130

Anexa 1. Aria suprafeței corporale.....	130
Anexa 2. Morfometria ecocardiografică bidimensională a aortei toracice.....	131
Anexa 3. Analiza factorilor cu rol de prognostic la copiii cu AoC.....	132
Anexa 4. Algoritm de diagnostic timpuriu și de management al copiilor cu predispunere la complicațiile aortopatiilor congenitale	133
Anexa 5. Aortopatiile congenitale la copii în practica cardiologiei pediatrice. Raport de cazuri clinice.....	137
Declarația privind asumarea răspunderii.....	150
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI, A BREVETELOR ȘI A FORURILOR ȘTIINȚIFICE LA CARE AU FOST PREZENTATE REZULTATELE CERCETĂRII (PARTICIPARE ACTIVĂ – RAPORT SAU POSTER).....	151

ADNOTARE

Natalia Gavriliuc. Factorii de risc și diagnosticul timpuriu în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii. Teză pentru obținerea gradului științific de doctor în medicină, Chișinău, 2020.

Structura tezei: lucrarea este expusă pe 104 pagini până la concluzii generale și se compartimentează în: introducere, revista literaturii, 3 capitole cu rezultate proprii, sinteza rezultatelor, concluzii și recomandări practice. Indicele bibliografic citează 207 surse. Materialul iconografic: 37 tabele, 34 figuri, 5 anexe. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 21 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: aortopatii congenitale, copii, complicații.

Domeniul de studiu: pediatrie și neonatologie - 322.01.

Scopul: estimarea factorilor de risc și cei de prognostic implicați în apariția complicațiilor la copiii cu aortopatii congenitale, pentru elucidarea probabilității lor și elaborarea unui algoritm integrat de diagnostic timpuriu.

Obiectivele studiului au inclus: elucidarea particularităților clinico-paraclinice ale copiilor cu aortopatii congenitale cu sau fără modificări de diametru aortic în creștere; studierea evoluției parametrilor morfometrici ai aortei la copiii cu aortopatii congenitale în scopul depistării la timp a unor complicații (anevrism, disecție, ruptură de aortă); determinarea factorilor de risc și de predicție în apariția complicațiilor specifice aortopatiilor congenitale la copii; elaborarea unui algoritm integrat în scopul prevenției complicațiilor posibile ale aortopatiilor congenitale la copii.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării. La un grup de copii cu aortopatii congenitale din Republica Moldova a fost realizat un studiu analitic de urmărire, cu o evaluare a particularităților clinico-paraclinice, a morfometriei aortei și evoluției ei, a factorilor de risc și cei de prognostic la copiii cu aortopatii congenitale.

Problema științifică soluționată în teză constă în punerea în vizorul tuturor pediatriilor-cardiologi a factorilor de risc cu potențial de dezvoltare a complicațiilor: anevrism, disecție, ruptură de aortă la copiii cu aortopatii congenitale.

Semnificația teoretică. Rezultatele studiului demonstrează necesitatea și importanța evaluării parametrilor morfometrici ale aortei la copiii cu aortopatii congenitale.

Valoarea aplicativă a cercetării. A fost argumentată valoarea diagnosticului timpuriu în complicațiile din aortopatiile congenitale la copii.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute au fost puse în practica Clinicii de Cardiologie pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului.

АННОТАЦИЯ

Наталья Гаврилюк. Факторы риска и ранняя диагностика при осложнениях врожденных аортопатий у детей. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Кишинев, 2020 г.

Структура диссертации: статья представлена на 104 страницах и разделена на: введение, обзор литературы, 3 главы с собственными результатами, обобщение результатов, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель приводит 207 источников. Иконографический материал: 37 таблиц, 34 рисунка, 5 приложения. Полученные научные результаты нашли отражение в 21 научных работах.

Ключевые слова: врожденные аортопатии, дети, осложнения.

Область исследования: педиатрия и неонатология - 322.01.

Цель исследования: оценить риск и прогностические факторы, связанные с возникновением осложнений у детей с врожденными аортопатиями, выяснить их вероятность и разработать интегрированный алгоритм ранней диагностики.

Задачи исследования: выяснение клиничко-параклинических особенностей у детей с врожденными аортопатиями с или без изменений в увеличении диаметра аорты; изучение эволюции морфометрических параметров аорты у детей с врожденными аортопатиями с целью выявления осложнений во времени (аневризма, расслоение, разрыв аорты); определение факторов риска и прогнозирования возникновения специфических осложнений врожденных аортопатий у детей; разработка интегрированного алгоритма для предотвращения возможных осложнений врожденных аортопатий у детей.

Научная новизна и оригинальность. Аналитическое последующее исследование было выполнено на группе детей с врожденными аортопатиями из Республики Молдова с оценкой клиничко-параклинических особенностей, морфометрии аорты и ее развития, факторов риска и прогностических факторов у детей с врожденными аортопатиями.

Научная проблема решенная в исследовании: заключается в выявлении для всех педиатров-кардиологов факторов риска с потенциалом развития у детей с врожденными аортопатиями.

этих детей следующих осложнений: аневризма, расслоение, разрыв аорты.

Теоретическая значимость исследования: Результаты исследования демонстрируют необходимость и важность оценки морфометрических параметров аорты у детей с врожденными аортопатиями.

Прикладная ценность статьи: Аргументация значение ранней диагностики осложнений врожденных аортопатий у детей.

Внедрение результатов. Полученные данные применяются в деятельности Детской Кардиологической Клиники Государственного Медицинского Института, Института Матери и Ребенка, г. Кишинев, Республика Молдова.

SUMMARY

Natalia Gavriiuc. Risk factors and early diagnosis in complications of congenital aortopathies in children. The thesis for obtaining the scientific degree of doctor of medicine, Chisinau, 2020.

Thesis structure: it is presented on 104 pages and is divided into: introduction, literature review, 3 chapters with own results, synthesis of results, conclusions and practical recommendations. The bibliographic index cites 207 sources. Iconographic material: 37 tables, 34 figures, 5 annexes. The scientific results obtained were reflected in 21 scientific papers.

Key words: congenital aortopathies, children, complications.

Domain of research: pediatrics and neonatology - 322.01.

Aim of research: to estimate the risk factors and the prognostic ones involved in the occurrence of complications in children with congenital aortopathies, in order to elucidate their probability and to develop an integrated early diagnosis algorithm.

Objectives of research: elucidation of the clinical-paraclinical features of children with congenital aortopathies with or without changes in increasing aortic diameter; studying the evolution of the morphometric parameters of the aorta in children with congenital aortopathies in order to detect in time some complications (aneurysm, dissection, aortic rupture); determination of risk and prediction factors in the occurrence of specific complications of congenital aortopathies in children; development of an integrated algorithm in order to prevent possible complications of congenital aortopathies in children.

The scientific novelty and originality. An analytical follow-up study was performed on a group of children with congenital aortopathies from the Republic of Moldova, with an evaluation of clinical-paraclinical features, aortic morphometry and its evolution, risk factors and prognostic factors in children with congenital aortopathies.

The scientific problem solved in the study: consists in highlighting all the pediatricians-cardiologists of the risk factors with potential development in children with congenital aortopathies of the following complications: aneurysm, dissection, aortic rupture.

Theoretical significance. The results of the study demonstrate the need and importance of evaluating the morphometric parameters of the aorta in children with congenital aortopathies.

The applicative value of the PhD thesis. The value of early diagnosis in complications of congenital aortopathies in children has been argued.

Implementation of research findings. The study results were used within the activity of the Pediatric Cardiology Clinic of the IMPH Mother and Child Institute, Chisinau, Republic of Moldova.

LISTA ABREVIERILOR

AA	anevrism aortic
AAA	anevrism aortic abdominal
AAT	anevrism aortic toracic
ACC/AHA	Colegiul American de Cardiologie / Asociația Americană a Inimii
Ao	aortă
AoC	aortopatie congenitală
AoC/G	aortopatie congenitală/genetică
AS	atriu stâng
ASC	aria suprafeței corporale
BB	betablocante
CAo	coarctăție de aortă
DAD	diametrul atriului drept
DAS	diametrul atriului stâng
DS	deviație standard
DTDVS	diametrul telediastolic al ventriculului stâng
DTSVS	diametrul telesistolic al ventriculului stâng
DVD	diametrul ventriculului drept
DRC	dereglări de ritm cardiac
ECG	electrocardiogramă
EcoCG	ecocardiografie
ESC	Societatea Europeană de Cardiologie (European Society of Cardiology)
ETE	ecografie transesofagiană
ETT	ecografie transtoracică
FCC	frecvența contracțiilor cardiace
FE	fracție de ejeție
FR	frecvență respiratorie
GP	gradient de presiune
H	height (înălțime)
Hg	hemoglobină
HTA	hipertensiune arterială
HVS	hipertrofia ventriculului stâng
IA	antagoniști ai aldosteronului
ICC	insuficiență cardiacă congestivă
ICT	indice cardiotoracic

IECA	inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei
IMC	indicele masei corporale
IMSP	instituție medico-sanitară publică
IM și C	Institutul Mamei și Copilului
IVAo	insuficiența valvei aortice
ÎAA	întreruperea arcului aortic
LDH	lactat dehidrogenază
MCC	malformație cardiacă congenitală
NYHA	Asociația din New York a Inimii (New York Heart Association)
PCN	protocol clinic național
PSAP	presiunea sistolică în artera pulmonară
OR	Odds Ratio
RATEV	reparația aortei toracice endovascular
RM	Republica Moldova
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SAo	stenoză aortică
SAoV	stenoză aortică valvulară
SM	sindromul Marfan
SPO ₂	saturație periferică cu oxigen
TAd	tensiune arterială diastolică
TAs	tensiune arterială sistolică
TC	tomografie computerizată
TCMS	tomografie computerizată cu detectori multipli
TGF-β	factor de creștere tisulară
VAB	valvă aortică bicuspidă
VS	ventricul stâng
VSH	viteză de sedimentare a hematiilor

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. În medicina actuală, studiarea malformațiilor cardiace congenitale (MCC) a căpătat o importanță primordială odată cu creșterea incidenței acestora, devenind o temă centrală de cercetare pentru numeroase ramuri ale medicinei: neonatologie, pediatrie, cardiologie, genetică, imagistică etc. [85].

Este important de menționat că ultimele decenii s-a intensificat managementul pacienților cu MCC, astfel reducându-se cu 39% mortalitatea cauzată de acestea în Europa de Vest și America de Nord. Unul dintre obiectivele care a dus la micșorarea semnificativă a mortalității prin MCC a fost reducerea vârstei de aplicare a chirurgiei corective, și anume în perioada de nou-născut, cu abordarea holistică a conceptului de MCC, atât în țările înalt dezvoltate, cât și în țara noastră. În pofida acestor realizări contemporane, malformațiile cardiace congenitale sunt încă responsabile de circa 30% din decesele de cauză malformativă și de 5,7% din mortalitatea infantilă [85].

Lucrările de cercetare raportate în ultimii ani acordă o mare atenție factorilor ce pot favoriza dezvoltarea complicațiilor majore în MCC [198]. În acest context, un rol aparte îl joacă o categorie de MCC valvulo-vasculare de tip obstructiv, cu risc major de dezvoltare a complicațiilor letale, deoarece decurg cu mecanism expansiv pre- sau post-obstrucție [139, 145]. Acest grup de malformații cardiace sunt *aortopatiile congenitale* (AoC) – concept relativ nou în cardiologia pediatrică a Republicii Moldova (RM). Având în vedere incidența crescută a AoC (circa 10-15%) în totalul de MCC la copii, am inițiat această cercetare la un grup de copii din RM [147].

Aortopatiile congenitale conduc la creșterea mortalității cardiovasculare globale, atât în perioada copilăriei, cât și la vârsta de adult. Aceste entități includ: stenoza de aortă (SAo), coarctăția de aortă (CAo), valva aortică bicuspidă (VAB), dar și maladiile genetice cu implicarea aortei: sindromul Marfan (SM), sindromul Ehlers-Danlos, sindromul Turner ș.a. [93, 144, 103].

Conform incidenței estimate în literatura de specialitate, stenoza de aortă constituie 2-11% din numărul total de MCC la copii, cu o prevalență de 3-5 cazuri la 1000 nou-născuți vii. Coarctăția de aortă alcătuiește 5-8% din cazuri, cu o prevalență de 3 la 10.000 de nou-născuți vii [35]. Dilatarea de aortă se instalează la 0,4% din pacienții cu AoC, valvulopatiile aortice (de ex. VAB) sunt malformațiile întâlnite cel mai frecvent (prevalența 1-2%) și prezintă un risc de disecție de până la 40% [148].

La copii, spre deosebire de adulți, aortopatiile se desfășoară uneori total asimptomatic, fapt ce camuflează suspiciunea dezvoltării unei complicații. Aortopatiile congenitale necesită un

diagnostic timpuriu și o terapie promptă pentru a ameliora prognosticul extrem de nefavorabil în unele cazuri. Recent, Proiectul *Global Burden Disease 2010* a demonstrat că rata globală de mortalitate prin complicațiile AoC (anevrisme, disecții, rupturi de aortă) a crescut de la 2,49 la 100.000 de locuitori până la 2,78 la 100.000 în anii 1990–2010, cu rate mai mari pentru sexul masculin [155, 156].

Deși aortopatiile congenitale la copii fac parte din cele mai frecvente tipuri de MCC, incidența lor nu este cunoscută cu precizie în Republica Moldova, iar studii ce ar relatea careva date despre evoluția lor nu sunt efectuate până în prezent. Informațiile expuse demonstrează actualitatea temei și importanța cercetării ei. Subiectul tratat este fundamental și extrem de interesant în ceea ce privește consecințele pe care le putem monitoriza studiind evoluția unei AoC și a factorilor implicați în survenirea unei complicații, în special pentru a putea ameliora calitatea vieții copiilor cu AoC. Acești factori au un rol predictiv în profilaxia remodelării valvulo-vasculare, dezvoltate în ritm progresiv la copiii cu AoC [85, 199].

Studiul efectuat în IMSP Centrul de Chirurgie a Inimii din Republica Moldova în anul 2014, în care au fost incluși 16 pacienți selectați pe parcursul anilor 1992-2012, cu vârsta cuprinsă între 1,5 și 19 ani, a constatat că tratamentul chirurgical efectuat în termene oportune la pacienții cu stenoză aortică supravalvulară congenitală a redus practic la zero necesitatea protezării aortei ascendente ulterior și a prevenit dezvoltarea complicațiilor AoC la acești pacienți [203].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. Termenul *aortopatie congenitală* cuprinde o gamă largă de patologii aortice structurale, care au revenit în vizorul pediatrului-cardiolog din cauza complicațiilor pe care le pot dezvolta instantaneu. Aceste entități diferă prin localizare, prin mecanismele fiziopatologice și hemodinamice de dezvoltare. Dificultatea unui diagnostic timpuriu al complicațiilor, precum și a determinării factorilor cu rol expansiv asupra peretelui aortic, a trezit un interes aparte pentru managementul pacienților cu MCC [100].

Diagnosticul timpuriu al AoC la vârsta pediatrică este important pentru evitarea complicațiilor ce ar putea apărea atât la vârsta fragedă, cât și la cea de adult [56]. Aortopatiile congenitale implică remodelări vasculare la nivel de țesut vascular cu apariția unor dilatări de aortă, ce pot evolua în aneurisme, disecții sau rupturi de aortă [14, 15]. Aceste modificări histopatologice ale peretelui aortic au un substrat patogenetic profund și sub acțiunea anumitor factori duc la apariția complicațiilor specifice [5, 12]. Morfometria diametrelor aortice constituie un factor predictiv important în monitorizarea evoluției unei AoC la copii [140, 179].

Pornind de la aceste premise și convingeri, ținem să subliniem valoarea acestui proiect de cercetare cu scop de a determina elementele de prognostic capabile să influențeze pozitiv viitorul

copiilor cu AoC. Proiectul de cercetare cu tema *Factorii de risc și diagnosticul timpuriu în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii* are menirea să contribuie la instituirea unei abordări unice, bine sistematizate, și să estimeze punctele-cheie de prognostic al complicațiilor AoC la copii.

Prin prisma celor expuse a fost stabilit **scopul** acestei lucrări științifice: estimarea factorilor de risc și cei de prognostic implicați în apariția complicațiilor la copiii cu aortopatii congenitale, pentru elucidarea probabilității lor și elaborarea unui algoritm integrat de diagnostic timpuriu.

Pentru realizarea acestui scop au fost propuse următoarele **obiective**:

1. Elucidarea particularităților clinico-paraclinice ale copiilor cu aortopatii congenitale cu sau fără complicații.

2. Studiarea evoluției parametrilor morfometrici ai aortei la copiii cu aortopatii congenitale în scopul depistării la timp a unor complicații (anevrism, disecție, ruptură de aortă).

3. Determinarea factorilor de risc și de predicție în apariția complicațiilor specifice aortopatiilor congenitale la copii.

4. Elaborarea unui algoritm integrat în scopul prevenției complicațiilor posibile ale aortopatiilor congenitale la copii.

Metodologia generală a cercetării. Acest proiect de cercetare se bazează pe realizarea unui studiu analitic, observațional, de cohortă. Lotul de studiu a fost constituit din 180 de copii, aleși aleatoriu, cu vârsta între 1 lună și 17 ani 11 luni și 29 de zile, din mediile urban și rural din întreaga țară. Respondenții înrolați au fost din rândul pacienților internați în Clinica de Cardiologie a IMSP IMșiC pe parcursul anilor 2016-2020. Copiii din lotul de cercetare au fost supuși unei anchetări (conform fișei de evaluare special elaborate) cu precizarea anamnezei prenatale și postnatale, anamnezei bolii, stării generale la internare, a datelor obiective (indici antropometrici: greutate, înălțime, aria suprafeței corporale), examenelor de laborator specifice unei MCC de tip obstructiv, investigațiilor instrumentale (ECG 12 derivații standart, radiografia cutiei toracice, EcoCG 2D Doppler color, angio-TC a aortei).

Ulterior a fost efectuată morfometria aortei la șase nivele prin Eco-CG Doppler color, iar datele obținute au fost introduse în formula scorurilor Z (Detroit Data). În funcție de aceste calcule s-au obținut două loturi: *lotul de cercetare* – copii cu schimbări de diametru aortic în creștere (scor Z >2 DS), *lotul de control* – copii fără schimbări de diametru aortic în creștere (scor Z = 2 DS). Au fost studiate particularitățile clinico-paraclinice și riscurile de dezvoltare a complicațiilor prin dilatarea aortică, ce pot duce la complicații severe (anevrism, disecție și ruptură aortică), fiind evaluați factorii de risc și cei de predicție în aortopatiile congenitale și cele genetice ale aortei la copii.

În baza rezultatelor obținute a fost elaborat un algoritm integrat de conduită, au fost formulate concluzii și recomandări practice pentru prevenirea aortopatiilor posibile și ireversibile din bolile congenitale și cele genetice ale aortei la copii.

Analiza statistică a rezultatelor cercetării a fost efectuată prin următoarele metode: descriptivă, variațională, corelațională, analiza discriminantă, regresia logistică, Odds Ratio.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării. La un grup de copii din Republica Moldova a fost realizat un studiu analitic de urmărire pe o perioadă de 4 ani, cu o analiză a particularităților clinico-paraclinice ale AoC la copii. S-a efectuat monitorizarea și evoluția complicațiilor din cadrul acestor patologii cardiovasculare congenitale, precum și depistarea unor factori de risc și predictivi, prin cercetarea morfometriei diametrelor aortice la acești copii, cu evaluare primară, la 6 și la 12 luni, prin intermediul scorului Z (Detroit Data). Pentru prima dată s-a demonstrat predispunerea la dilatare, dar nu și pentru disecție/ruptură de aortă.

Problema științifică soluționată în teză constă în trasarea unor direcții clare privind managementul copiilor cu AoC, pornind de la un diagnostic timpuriu al acestor patologii, o monitorizare precisă a evoluției (prin morfometria aortei) și punerea în vizorul tuturor pediatriilor-cardiologi a factorilor de risc cu potențial de dezvoltare la acești copii a următoarelor complicații: anevrism, disecție, ruptură de aortă.

Semnificația teoretică. Rezultatele studiului demonstrează necesitatea și importanța evaluării parametrilor morfometrici prin ecocardiografie bidimensională și prin alte tehnici performante, cum ar fi angio-TC a aortei, pentru o bună imagistică a geometriei aortei și o reducere a posibilității dezvoltării complicațiilor letale subite la pacienții cu AoC.

Valoarea aplicativă a cercetării. A fost argumentată valoarea diagnosticului timpuriu în AoC la copii și necesitatea monitorizării evoluției în dinamică prin metode imagistice sensibile și specifice aortei, pentru a aprecia orice tip de expansiune patologică în peretele aortic și la ce nivel este instalată. De asemenea, a fost creat un algoritm integrat privind complicațiile AoC în baza *Ghidului 2014 al Societății Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul bolilor aortice*. Evidențierea grupului de risc al copiilor cu AoC în funcție de anumiți parametri ar permite intervenirea oportună, cu stoparea mecanismului expansiv aortic sau chiar cu regresivitatea lui prin aplicarea tratamentului indicat la timp, astfel reducând semnificativ incidența complicațiilor AoC la copii.

Implementarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute au fost puse în practica Clinicii de Cardiologie Pediatrică a IMSP Institutul Mamei și Copilului, în procesul educațional-didactic în Departamentul *Pediatrie* a USMF *Nicolae Testemițanu* din or. Chișinău, Republica Moldova.

Aprobarea rezultatelor științifice. Unele rezultate ale cercetărilor realizate au fost prezentate și discutate la diverse evenimente științifice de nivel național sau internațional: Conferințele științifice anuale ale USMF *Nicolae Testemițanu* (Chișinău, 2015, 2016, 2017, 2018); Conferința națională cu participare internațională *Actualități în Pediatrie*, consacrată celor 70 de ani ai USMF *N. Testemițanu* (Chișinău, 2015); Conferința națională cu participare internațională *Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor* (Chișinău, 2016); Conferința Internațională de Pediatrie, organizată în contextul *Anului Nicolae Testemițanu* (Chișinău, 2017); Congresul Național de Pediatrie, ediția a VII-a, *Urgențe pediatrice și managementul actului medical*, organizat de Societatea de Pediatrie din Republica Moldova și Societatea Română de Pediatrie (Chișinău, 2018); Conferința Națională de Pediatrie; The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor *MedEspera* (Chișinău, 2018); al 57-lea Congres Național de Cardiologie (Sinaia, România, 2018); Congresul de Cardiologie Pediatrică (Iași, România, 2018); 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents – ICHCA (Valencia, Spania, 2018).

Proiectul de cercetare în cauză a primit avizul pozitiv al Comitetului de etică a cercetării al IP USMF "Nicolae Testemițanu" (proces-verbal nr.76 din 12.05.2017, președinte CEC – prof. Viorel Nacu), fiind realizat în cadrul Departamentului Pediatrie al Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu".

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentului pediatrie al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova (proces-verbal nr.2 din 06.11.2019), ulterior confirmată spre susținere publică prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 04.02.2020, (proces-verbal nr. 7).

Publicații la tema tezei. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 21 de lucrări științifice (10 naționale, 11 internaționale, 1 fără coautori), inclusiv 7 articole (3 articole în reviste științifice peste hotare și 4 articole în reviste științifice naționale acreditate, categoria B) și 14 teze.

Cuvinte-cheie: aortopatii congenitale, sindroame genetice (sindromul Marfan, Turner etc.), copii, dilatare, anevrism, disecție, ruptură de aortă.

1. AORTOPATIILE CONGENITALE LA COPII:

ASPECTE CONTEMPORANE ȘI PARTICULARITĂȚI

(Revista literaturii)

1.1. Aortopatiile congenitale la copii – entități, date generale și epidemiologice

Aortopatiile reprezintă o povară medicală și socială semnificativă, datorată mortalității premature, incidenței crescute și subdiagnosticului în cadrul populației pediatrice. Înțelegerea cauzelor genetice care stau la baza dezvoltării acestora, diagnosticul timpuriu, supravegherea și aplicarea tratamentului în timp util, precum și screening-ul familial sunt punctele-cheie în abordarea acestor patologii [64, 198].

Termenul *aortopatie congenitală* cuprinde o gamă largă de patologii aortice structurale, ce diferă prin localizare și mecanismele fiziopatologice și hemodinamice de dezvoltare. Aceste entități patologice sunt: stenozele de aortă (SAo), coarctația de aortă (CAo), valva aortică bicuspidă (VAB), precum și maladiile genetice cu implicarea aortei (Ao), precum sindromul Marfan, sindromul Ehler-Danlos, sindromul Turner etc. [16, 47, 170, 100].

Particularitatea acestor patologii constă în riscul foarte înalt de deces, datorat complicațiilor primare (dilatarea aortică) care au o evoluție progresivă și un prognostic nefavorabil atât pentru copii, cât și pentru adulți – anevrism, disecție, ruptură de aortă, pe care le pot dezvolta instantaneu [155, 160].

După cum a fost menționat, supraviețuirea pacienților cu AoC este determinată în mare parte de predispunerea la complicațiile pe care le dezvoltă, una dintre ele fiind dilatarea aortică ce apare atât la pacienții fără tratament, cât și la cei supuși terapiilor specifice (medicamentoase, chirurgicale, endovasculare) și care poate progresa în anevrism, disecție sau ruptură de aortă [61, 169]. Dilatarea aortei nu trebuie să fie concepută doar ca o dilatare anatomică a unui segment aortic, ci ca un șir de anomalii și disfuncții fiziopatologice care se derulează în cascadă, cu stabilirea unui concept nou – cel de **aortopatie**, fiind unul complex și doar parțial elucidat [192].

Anevrismul aortei ascendente, rar întâlnit la vârsta fragedă, are o evoluție mai agresivă, în multe cazuri fiind și combinat cu alte malformații cardiace congenitale (MCC) [31, 32]. Aparent, în prezența unei AoC, componenta hemodinamică sub formă de sarcină crescută de efort pe peretele aortic are un efect de potențare a formării și dezvoltării mai rapide a anevrismului aortic [88, 99]. Diferite studii demonstrează că AoC (CAo, VAB, SAo ș.a.) sunt patologii cu componente ale unui defect congenital al arborelui arterial, iar în cadrul bolilor sistemice ale țesutului conjunctiv predispun la dezvoltarea anevrismului, disecției sau chiar a ruperii aortice în rate mari [3, 4, 9, 39].

Qin Zhao et al., într-un studiu care a inclus 53 de pacienți cu CAo, identificați prin TC, a evaluat diametrele aortice la șase nivele diferite și le-a standardizat cu scoruri Z pe baza rădăcinii pătrate a suprafeței corpului. Grupul de pacienți cu gradient sever au avut scoruri Z semnificativ mai mari de aortă ascendentă ($2,41 \pm 0,39$ vs. $2,10 \pm 0,57$, $p < 0,05$) și la aorta post-coarctare ($2,17 \pm 0,48$ vs. $1,68 \pm 0,43$, $p < 0,001$) comparativ cu grupa de pacienți cu gradient ușor, ceea ce demonstrează prezența unei dilatări aortice la acești pacienți [194].

La subiecții cu AoC, dilatarea aortei se întâlnește frecvent și după efectuarea intervenției chirurgicale, această ipoteză fiind confirmată într-o revizie a literaturii din 2015 de către Katrien Fracois, care a oferit o privire generală asupra patologiilor cardiovasculare congenitale asociate aortopatiei și o abordare detaliată fiziopatologică, prezentând și două tipuri de dilatare aortică: *primară* în cazul AoC (CAo, VAB, sdr. Turner, sdr. Ehlers-Danlos etc.) și *secundară*, instalată după intervenția chirurgicală pe cord [57, 93, 178].

Aneurismele aortice au o rată de incidență de aproximativ 10,4 cazuri la 100.000 persoane anual, iar conform datelor statistice din cadrul *Global Project* (2010), rata deceselor la nivel mondial din cauza aneurismelor și disecției de aortă a crescut de la 2,49 până la 2,78 la 100.000 locuitori între anii 1990 și 2010, predominând în rândul persoanelor de sex masculin [156]. Totodată, prevalența și incidența aneurismelor de aortă au scăzut în ultimele două decenii datorită metodelor noi și accesibile de investigare și de tratament [188, 202].

Raportul grupului de lucru al ESC despre disecția de aortă, publicat în 2001, a fost unul dintre primele documente privind soluționarea bolilor aortice, aprobat de Colegiul American de Cardiologie (ACC), care prezintă argumente forte pentru implementarea în diagnosticul imagistic al aortei în special a *tomografiei computerizate multiplanică* (TCMS) și a rezonanței magnetice nucleare (RMN), ceea ce a îmbunătățit semnificativ rata de confirmare sau de infirmare a patologiei aortice [102, 115]. Accentul a fost pus pe strategii de diagnostic rapid, eficiente, pe managementul terapeutic, abordarea endovasculară și intervenția chirurgicală, care adesea pot fi combinate, fiind importantă efectuarea unei abordări holistice a aortei ca organ aparte [40, 148, 149].

Având în vedere faptul că bolile de aortă cuprind un spectru larg de patologii cardiovasculare, iar evaluarea aortei se bazează în principal pe metode imagistice precum ecografia, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, copiii cu aceste patologii necesită urmărire pe toată durata vieții, indiferent de strategia inițială de tratament: medical, intervențional sau chirurgical [181]. Societatea Europeană de Cardiologie, în cadrul Ghidului 2014, a stabilit că diametrele aortei la subiecții cu boli de aortă sunt determinate de câțiva factori de risc – vârsta, suprafața corporală, valorile TA etc., rata de expansiune anuală a diametrului aortic fiind de 0,9 mm la bărbați și de 0,7 mm la femei pentru fiecare decadă a vieții [65, 69].

Particularitatea dată vine să faciliteze diferențierea unei creșteri fiziologice a diametrului de una patologică, dar bazându-se pe nomogramele ecocardiografice pentru populația pediatrică, conform cărora riscul dezvoltării unei complicații a AoC este mai mare la copiii cu creșteri de diametru peste normative, față de cei fără majorări diametrice patologice [148, 184, 193].

Stenoza aortică valvulară (SAo) este cea mai frecventă afectare valvulară la copii, creând deseori numeroase probleme de diagnostic și de management terapeutic [21, 39]. Incidența SAo în cadrul populației pediatrice este de 2-11% din numărul total de MCC, cu o prevalență de 3-5 cazuri la 1000 nou-născuți vii și o prevalență mai mare la cei de rasă albă, comparativ cu cea negroidă și cei hispanici [118]. Raportul sex masculin : sex feminin este de 4:1. Din numărul total de SAo, cel mai frecvent se întâlnesc cele valvulare – 71%, urmate de cele subvalvulare cu 23% și supravalvulare cu 6% [7, 132]. Etiologia SAo valvulare congenitale: supravalvulară, subvalvulară (prin membrane), bicuspidia aortică (cca 75%) [180].

La adulți, SAo este clasificată în patru categorii, în funcție de aria valvulară și de gradientul de presiune (GP) pe care îl dezvoltă.

1. *Stenoză aortică cu gradient înalt* (zona supapelor $<1 \text{ cm}^2$, gradient mediu $>40 \text{ mmHg}$). Se poate presupune o stenoză severă aortică, indiferent dacă fracția de ejeție a ventriculului stâng și debitul cardiac sunt normale sau reduse.

2. *Stenoză aortică cu gradient scăzut, cu fracție de ejeție redusă* (zona supapelor $<1 \text{ cm}^2$, gradient mediu $<40 \text{ mmHg}$, fracție de ejeție $<50\%$, indicele volumului de flux $\leq 35 \text{ ml/m}^2$). În această situație este recomandată o doză mică de dobutamină cu controlul ECG, pentru a distinge stenoza aortică cu adevărat severă de stenoza aortică pseudoseveră, care este definită de o creștere a valorii ariei valvei aortice $>1,0 \text{ cm}^2$, cu normalizarea debitului. În plus, prezența rezervelor de flux (denumită și "rezervă contractilă", creșterea volumului vascular cerebral $>20\%$) are implicații prognostice, deoarece este asociată cu un rezultat mai bun.

3. *Stenoză aortică cu gradient scăzut, cu fracție de ejeție conservată* (zona supapelor $<1 \text{ cm}^2$, gradient mediu $<40 \text{ mmHg}$, fracție de ejeție $\geq 50\%$, indicele volumului de flux $\leq 35 \text{ ml/m}^2$). Aceasta este întâlnită de regulă la vârstnici și este asociată cu mărimea ventriculară mică, hipertrofia ventriculului stâng și frecvent cu o istorie de hipertensiune arterială. Diagnosticul de stenoză aortică severă în acest context rămâne o provocare și necesită o excludere atentă a erorilor de măsurare și a altor motive pentru astfel de constatări ecocardiografice. De aceea, evaluarea sa a câștigat o importanță crescândă în asemenea caz.

4. *Stenoză aortică cu o curgere normală, cu gradient scăzut, cu fracție de ejeție conservată* (zona supapelor $<1 \text{ cm}^2$, gradient mediu $<40 \text{ mmHg}$, fracție de ejeție $\geq 50\%$, indicele volumului de flux $>35 \text{ ml/m}^2$). Acești pacienți vor avea, în general, numai stenoză aortică moderată [6].

La copii, SAo se clasifică în trei categorii în funcție de gradientul de presiune maxim, mediu sau minim, stabilit la examenul ecocardiografic: I grup – gradient ușor, $GP_{\text{maxim}} < 40$ mm/Hg, $GP_{\text{mediu}} < 25$ mm/Hg; al II-lea grup – gradient moderat, $GP_{\text{maxim}} = 40-70$ mm/Hg, $GP_{\text{mediu}} = 25-40$ mm/Hg; al III-lea grup – $GP_{\text{maxim}} > 70$ mm/Hg și $GP_{\text{mediu}} > 40$ mm/Hg [141].

Howard S. Weber et al. expune caracteristicile clinice și opțiunile terapeutice privind stenoza valvei aortice, estimând că doar 10-15% dintre pacienții cu stenoză de valvă aortică prezintă un tablou clinic sugestiv. Restul pacienților pot prezenta semne de obstrucție mai târziu – fie încă în perioada copilăriei, fie la maturitate – din cauza obstrucției tractului de ejecție al ventriculului stâng în progres. Pacienții adulți cu valve aortice bicuspidale au risc mai mare de stenoză sau de insuficiență valvulară semnificativă după ce supapa devine calcificată, în cea de-a patra, a cincea sau a șasea decadă de viață [80].

Tabloul clinic asimptomatic este caracteristic în special vârstei de copil, fapt ce favorizează nedepistarea la timp a complicațiilor posibile ale acestei boli aortice congenitale. În acest sens, dovezile recente au demonstrat că mediul hemodinamic modificat din SAo poate provoca schimbări în geometria aortei, și anume la nivel de diametru aortic pre- sau post-stenoză, ducând la apariția aortopatiilor (dilatate, anevrism, disecție, ruptură de aortă) [155, 142]. Aceste dovezi emergente sugerează drept cauză a acestor aortopatii fluxurile aortei ascendente asociate cu remodelarea peretelui aortic [51].

Valva aortică bicuspidă (VAB) este o malformație cardiacă congenitală ca rezultat al fuziunii cuspelor coronare stângi cu cele drepte >70% sau a cuspelor coronare drepte cu cele necoronare de 10-20%, iar 10% le constituie fuziunea dintre cuspele stângă și necoronară. VAB adevărată și cea unicomisurală au o frecvență destul de rară [5, 8, 14].

VAB poate fi prezentă la copii în asociere cu alte aortopatii congenitale, așa ca stenozele de aortă și coarctarea de aortă, iar rata complicațiilor în acest caz crește semnificativ. Grupul de lucru al Asociației Americane a Inimii descrie VAB ca fiind o patologie cu moștenire genetică, familială, cu transmitere autosomal dominantă și cu risc înalt de dezvoltare a anevrismului aortic. În cazul pacienților-copii, VAB se complică mai frecvent cu regurgitate de diferit grad, deseori asimptomatică, pe când la vârsta adultă – cu diferite grade de stenoză valvulară [17, 18]. VAB afectează aproximativ 1-2% din populație în general și provoacă complicații precum: anevrism aortic, disecție de aortă urmată de ruptură de aortă [205]. Fiind una dintre cele mai frecvente MCC, poate dezvolta o predispunere la complicații prin dilatare de rădăcină aortică. Așadar, în comparație cu valvele tricuspide aortice, VAB au consecințe severe și un risc mai mare de instalare a anevrismului, disecției sau chiar rupturii de aortă. De aceea, dilatarea oricărui sau a tuturor segmentelor proximale aortice de la rădăcina aortei până la arcul aortic este denumită *aortopatie bicuspidă*, fiind prezentă la circa 50% din cei afectați [19, 84].

Pacienții cu VAB au o incidență crescută a dilatării aortice în curs de dezvoltare [78, 113]. În ciuda importanței sale, patogeniza aortopatiei VAB nu este încă determinată pe deplin [131, 151]. În prezent, studiile au ca obiective evaluarea aspectului morfologic al VAB, progresarea disfuncției valvulare și dezvoltarea dilatării aortice [162, 180]. O mai bună înțelegere a căilor moleculare implicate în homeostazia peretelui aortic, incluzând matricea extracelulară, plasticitatea celulelor netede vasculare, semnalizarea TGF- β și dereglările epigenetice, constituie cheia de elucidare a mecanismelor ce stau la baza dezvoltării și progresării aortopatiei în VAB [138]. Actualmente există două teorii: *genetică* și *hemodinamică*, cu o dezbatere continuă în patogeniza aortopatiei bicuspide, mai ales din cauza lipsei unor biomarkeri de diagnostic timpuriu.

Dinamica evoluției VAB la copii este mai puțin cunoscută și depinde în mare parte de caracteristica aortei și adesea decurge cu instalarea unei dilatări de aortă [22, 39]. Un studiu efectuat de Шарыкин ș.a. a avut ca obiectiv studierea dilatării aortice prin metoda ecocardiografică la copiii cu VAB (60 de copii, dintre care 20 practicau sportul, cu vârsta medie de $13 \pm 3,2$ ani și suprafață corporală cuprinsă între $0,9 \text{ m}^2$ și $1,64 \text{ m}^2$ (media $1,4 \pm 0,3 \text{ m}^2$) și cercetătorii au depistat dilatarea rădăcinii aortei la 18,3% din copii, iar după o perioadă de urmărire de 52 de luni – la 26,7% din participanți. Nu a fost înregistrată nicio relație între dilatarea aortică și morfologia aortei, disfuncția valvei aortice, valorile TAs, TAd, TAm sau activitatea sportivă. Așadar, dilatarea Ao poate fi localizată la orice nivel și poate fi înregistrată la orice vârstă, în acest sens evaluarea în dinamică a copiilor cu VAB ar trebui să fie parte componentă a algoritmului de management în bolile aortice congenitale [205].

În cadrul unui alt studiu efectuat pe circa 2000 de pacienți în cadrul Clinicii de Cardiologie Cleveland, care a avut drept scopuri demonstrarea necesității prevenirii complicațiilor la pacienții cu VAB, stabilirea unui diagnostic timpuriu, aprecierea factorilor de risc prin metoda retrospectivă de screening familial, a demonstrat că 20% din pacienții cu VAB au dezvoltat anevrisme ale aortei ascendente, iar 15% – disecție de aortă, cu toții necesitând abordul prin chirurgie deschisă [74].

În cadrul unei cohorte de copii (Jurnalul American de Cardiologie, 2017) au fost studiate retrospectiv diametrele aortice la pacienții cu VAB. Respondenții au fost identificați prin intermediul unei baze de date ecocardiografice (2005-2013), iar dilatarea aortică a fost considerată prezentă în cazul în care valoarea scorului $Z \geq 2 \text{ DS}$. În studiul respectiv au fost incluși 250 de copii, dintre care 234 cu VAB, cu vârsta medie de $6,1 \pm 0,8$ ani, 63% fiind de sex masculin. Dilatarea aortică a fost prezentă în 60% de cazuri. A fost efectuată o urmărire în dinamică de circa 4,7 ani, timp în care scorurile Z au progresat, iar asocierea dintre bolile de

aortă congenitale și instalarea complicațiilor a fost dovedită statistic ($p < 0,001$). În cazul copiilor cu VAB, complicațiile au prevalat față de alte boli congenitale aortice ($p < 0,05$) [122].

Coarctăția de aortă (CAo) este o malformație cardiacă congenitală critică, ce necesită o abordare terapeutică urgentă, prezentând o incidență de 5-8% și o prevalență de 3 la 10.000 nou-născuți vii [23, 53]. Este o anomalie relativ comună, într-o continuă creștere în rândul nou-născuților, cu o prevalare la sexul masculin versus cel feminin, raportul fiind de 2:1 [55, 63]. Această patologie fiind tratată frecvent la o vârstă fragedă, la adolescenți și adulți sunt prezente deja complicațiile unei CAo sau ale unei recoarctății [87, 137]. Tratamentul instituit în primii ani de viață este determinat de tabloul clinic sugestiv și destul de grav pe care îl dezvoltă pacientul cu CAo încă din primele zile de viață, prioritar fiind sindromul insuficienței cardiace și discriminanța dintre tensiunea arterială a membrelor superioare comparativ cu cea a membrelor inferioare [55]. O CAo netratată la timp are un prognostic nefavorabil și aproximativ 80% din pacienți decedază din cauza complicațiilor severe care pot apărea în scurt timp: aproximativ un sfert vor deceda de insuficiență cardiacă, un sfert – de disecție sau ruptură de aortă, iar alt sfert – din cauza altor complicații.

Datele ecocardiografice și cele ale unei TC/RMN a aortei oferă informații despre localizarea, structura și extinderea CAo, diametrele aortice, însă fenomenul de "run-off" diastolic este considerat cel mai sugestiv pentru un diagnostic de CAo semnificativă [38]. De obicei, localizarea CAo este distal de artera subclavia stângă. Cea mai frecventă anomalie de dezvoltare asociată cu CAo este valva aortică bicuspidă, constituind circa 50% din cazuri, iar printre pacienții cu sindromul Turner aceasta are o frecvență de 30% [143].

Un studiu cu privire la bolile cardiovasculară, efectuat în cadrul Institutului de Cercetări Științifice din Kemerovo, Federația Rusă, a inclus copii cu CAo de tip infantil și au cercetat asocierea acestei aortopatii cu hipoplazia arcului aortic, prin intermediul datelor obținute la ecocardiografie și calcularea scorului Z. Scorul Z a oferit posibilitatea de a determina prezența unor diametre aortice îngustate sau dilatate și a contribuit la stabilirea riscului de dezvoltare a complicațiilor posibile la copiii cu CAo [53, 58]. La mai mult de 50% din copii s-a reușit tratamentul chirurgical fără prezența complicațiilor de tip anevrism, disecție sau ruptură de aortă [203].

O cercetare recentă de tip retrospectiv a fost efectuată în una dintre clinicile de cardiologie pediatrică din Moscova (2017), scopul fiind evaluarea diametrelor aortice pentru stabilirea unei dilatări de aortă și a factorilor predictivi corelați cu parametrii antropometrici ai pacienților, metoda de investigare a aortei fiind tomografia computerizată cu sursă dublă (dual source). Numărul total de pacienți ($n=53$) a fost divizat în două loturi, primul fiind constituit din copii cu CAo, gradient de presiune < 50 mmHg ($n=26$), și al doilea fiind format din copii cu CAo,

gradient de presiune >50 mmHg (n=27). Studiul t-test și coeficienții de corelare Spearman, precum și analiza coeficienților de regresie, au demonstrat prezența factorilor de risc pentru dezvoltarea dilatării de aortă. Copiii cu GP >50 mmHg au avut scoruri semnificative statistice, în special la nivelul aortei ascendente ($p < 0,05$). Concluzionând, cercetătorii au demonstrat că dilatarea de aortă se întâlnește destul de frecvent (în cca 60%) la copiii cu AoC [204].

Dilatarea aortică în cazul CAo de obicei are loc la nivelul aortei descendente, distal față de segmentul de coarctăție, însă în ultimii ani se raportează prezența acesteia la diferite nivele aortice [14, 20]. Unul din mecanismele de producere este jetul sangvin ce lovește puternic peretele aortic, altul fiind structura tisulară alterată, în special hipoplaziile aortice, întâlnite foarte des în cadrul unei CAo [22, 32]. Factorii fiziopatogenetici, care includ degenerarea tunicii medii a aortei, cu instalarea apoptozei celulelor musculare netede, fragmentarea fibrelor elastice, și factorii hemodinamici favorizează dilatarea progresivă la subiecții cu AoC [27, 43].

Autorii articolului *Factorii predictivi ai dilatării de aortă la pacienții cu coarctăție de aortă, evaluați prin tomografie computerizată cu sursă dublă*, publicat în 2018 în revista *BMC Cardiovascular disorders*, au demonstrat că dilatarea aortei atât în porțiunea ascendentă, cât și în cea descendentă este asociată cu gradul de stenoză al CAo. Această analiză retrospectivă pe un eșantion de copii, în cadrul căreia s-au măsurat diametrele aortice la șase nivele diferite și standardizate conform scorurilor Z pe baza rădăcinii pătrate a suprafeței corporale, a confirmat că complicația dilatarea de aortă se întâlnește frecvent, iar stratificarea factorilor de risc pentru a evita dezvoltarea acesteia este esențială [193].

Una dintre complicațiile severe, uneori chiar fatale, pe care le poate dezvolta o CAo netratată este ruptura de aortă, de aceea este important să ținem cont de factorii de risc ai unei expansiuni aortice precum: gradul de îngustare a Ao, prezența unei circulații colaterale, vârsta și anomaliile asociate la acești pacienți, pentru prevenirea instalării acesteia [186, 193].

Subiectul privind CAo în cadrul AoC cu potențial de dezvoltare a complicațiilor a fost abordat pe larg în Ghidul Societății Europene de Cardiologie din 2014 privind diagnosticul și tratamentul bolilor aortei, recomandându-se ca tratamentul chirurgical al CAo să fie efectuat ținându-se cont de aprecierea diametrelor aortice fie prin TC, RMN, fie prin angiografie invazivă [148].

Înteruperea arcului aortic (ÎAA) este o anomalie a aortei ce se caracterizează prin prezența unei discontinuități între două segmente adiacente ale arcului aortic [176]. Înteruperea arcului trebuie distinsă de atrezia arcului aortic în cazul în care există o continuitate anatomică între segmentele de arc printr-o fâșie fibroasă, iar lumenul aortic este complet obstrucționat [99]. Conform unui registru de MCC din 35 de centre europene, incidența ÎAA în primul an de viață a fost de 262 din 9154 (2,9%), iar după o statistică engleză, aceasta a constituit 19 copii la un

milion de nou-născuți vii sau 1,3% din cei cu MCC severe [176]. Prevalența ÎAA este de 0,06 la 1000 de nașteri, cu vârsta medie de deces la 4-10 ani de viață, dintre care 75% mor în prima lună și doar 10% trec primul an de viață.

Etiologia ÎAA nu este înțeleasă complet. În baza unor observații morfologice efectuate, mai mulți cercetători afirmă că această anomalie ar fi cauzată de un flux redus în aorta ascendentă în perioada fetală, iar un număr tot mai mare de savanți sugerează rolul sindroamelor genetice în dezvoltarea acestei malformații [119].

Există trei tipuri de ÎAA: tipul A – întreruperea se află distal de artera subclavia stângă; tipul B – întreruperea între artera carotidă comună stângă și artera subclavia stângă, fiind prezentă originea aberantă a arterei subclavia drepte; tipul C – întreruperea arcului aortic între trunchiul brahiocefalic și artera carotidă stângă [164].

În cadrul unui centru de boli cardiovasculare din Filipine a fost descris un caz clinic de ÎAA, întâlnit extrem de rar, la un pacient tânăr care a reușit să fie supus tratamentului chirurgical înainte să dezvolte o complicație fatală. La examenul ecocardiografic a fost depistată primar o AoC combinată: ÎAA de tip A + VAB + anevrism al aortei ascendente, confirmat prin diametre mărite ecocardiografic începând cu regiunea sinusului Valsalva, apoi confirmate prin TC a aortei. Acest caz demonstrează că o examinare oportună ghidată de un management corect al AoC poate preveni dezvoltarea unei complicații, deseori cu risc înalt de deces [159, 179].

Luând în considerație cele expuse, putem concluziona că examinarea clinică la pacienții-copii este esențială, iar când este prezentă o hipertensiune arterială sau un suflu cardiac patologic, diagnosticul cel mai frecvent este totuși CAo. În scopul de a evita morbiditatea pe termen lung, asociată cu leziuni obstructive ale arcului aortic nediagnosticate la timp, examenul ecocardiografic este cel de elecție, dar uneori nu este suficient pentru o descriere anatomică bună și se va apela la o TC a aortei [111].

Este important să menționăm patologiiile ereditare ce afectează aorta toracică, predispunând pacienții atât la formarea unui anevrism, cât și a disecției aortice. Acestea includ bolile ereditare ale aortei toracice atât în context sindromic (sindroamele Marfan, Loeys-Dietz, Turner sau Ehlers Danlos, tip IV sau vascular), cât și nesindromic (i.e. numai anevrismul aortic). Sunt descoperite în mod constant noi gene [121].

Sindroamele genetice cu afectarea aortei sunt împărțite în două categorii – cele *sindromice* și cele *nesindromice*, ambele fiind cu transmitere autosomal dominantă în principal. În ultimul deceniu au fost descoperite defecte genetice care stau la baza afecțiunilor din ambele categorii, ducând la constituirea grupurilor moleculare omogene de anevrisme și disecții aortice. Cercetările clinice și cele imagistice extensive au descris implicarea nu doar a aortei toracice, ci și o implicare largă a vascularizației arteriale. Se observă o largă variabilitate clinică în familiile

ce poartă aceeași genă mutantă, precum și prezența penetranței incomplete ("salt peste o generație"). Ambele categorii, precum și entitățile cromozomiale și moleculare, moștenite sau nu, afectează aorta prin diferite mecanisme patogenetice, fapt ce exclude folosirea examenului histopatologic.

S-a demonstrat că există un istoric familial pozitiv al leziunilor aortice la pacienții cu AoC cu o frecvență de până la 19% din cazuri care, deși fenotipic sunt specifice, nu au putut fi clasificate ca sindrom genetic cunoscut.

Sindromul Marfan (SM) este una dintre afecțiunile genetice moștenite cu afectare de țesut conjunctiv, cu transmitere autosomal dominantă, gena implicată fiind *FBNI*, care codifică fibrilina-1. Este o patologie asociată frecvent cu dilatarea progresivă a rădăcinii Ao, ducând în final la instalarea anevrismului și a disecției de aortă. Au fost efectuate numeroase studii pe pacienți cu SM care sunt ținute spre prevenirea complicațiilor posibile, mai ales a celor de tip expansiv. Aceste date luate împreună oferă o perspectivă de evaluare a unor mecanisme noi ce pot reglementa dezvoltarea dilatării rădăcinii aortice la copiii cu SM, fiind și printre primele cercetări care implică evaluarea riscului de dezvoltare a unor complicații în AoC prin intermediul scorului Z sau al metodei centilice. Însă, chiar dacă lucrările recente au demonstrat că creșterea semnalului pentru receptorul angiotensinei II de tip 1 și semnalizarea transformării factorului beta de creștere (TGF- β) contribuie la formarea anevrismului în aortă, țintele terapeutice eficiente rămân evazive [71].

Sindromul Ehlers-Danlos de tip IV sau de tip vascular este o afecțiune genetică rară cu transmitere autosomal dominantă, cauzată de mutația genei *COL3A1*, ce codifică tipul III de procologen, cu implicarea sistemului vascular, inclusiv a cordului. Complicațiile vasculare din acest sindrom au tendința de a afecta vasele de calibru mare sau mediu, în special aorta toracică și cea abdominală, fiind raportate multiple cazuri de anevrisme aortice fusiforme. Imagistica neinvazivă este soluția de diagnostic pentru alterările vasculare din cadrul acestui sindrom. Cel mai regretabil este faptul că chirurgia vasculară este limitată în cazul acestor pacienți din cauza complicațiilor potențial fatale, datorate fragilității tisulare cu tendință de dezvoltare a unei hemoragii masive, precum și din cauza vindecării îndelungate. Până în prezent nu există date pe baza cărora să stabilim un diametru aortic limită la care să se intervină chirurgical în cazul anevrismelor aortice din această patologie [47, 56].

Sindromul Turner este o altă afecțiune genetică, cauzată de o monosomie completă sau parțială a cromozomului X. Fetițele afectate au o statură scundă, însoțită de multiple anomalii și alterări metabolice, hormonale, printre care și cea de aortă, cel mai frecvent CAo, în circa 12% de cazuri. VAB la acești pacienți se întâlnește în circa 30% cazuri, alte anomalii cardiovasculare

– în 75% cazuri, respectiv acești pacienți fac parte din grupele de risc cu potențial înalt de dezvoltare a complicațiilor în cadrul AoC [143].

Ținând cont de existența acestor riscuri, grupul de lucru al Ghidului Societății Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul bolilor aortice 2014 a elaborat recomandări cu privire la pacienții cu sindroame genetice cu afectare de aortă (Tabelul 1).

Tabelul 1. Recomandări pentru testele genetice în bolile de aortă

Recomandări pentru testele genetice în bolile de aortă		
	Clasa	Nivel
Se recomandă investigarea rudelor de gradul I (frați și părinți) la indivizii cu anevrism/disecție a aortei toracice pentru a identifica o formă familială în care rudele au 50% șanse să fie purtătoare ale mutației/bolii familiale.	I	C
Dacă o formă familială de anevrisme sau disecții aortice toracice este înalt suspicionată, se recomandă consultarea unui genetician pentru investigare familială și teste genetice.	I	C
Variabilitatea vârstei de debut justifică screening-ul la fiecare 5 ani al rudelor "sănătoase" aflate la risc, până când diagnosticul (clinic sau molecular) este confirmat sau infirmat.	I	C
În anevrismele și disecțiile de aortă toracică nesindromice familiale, screening-ul pentru un anevrism trebuie luat în considerare nu numai la nivelul aortei toracice, ci și pentru întregul arbore arterial, inclusiv arterele cerebrale.	IIa	C

1.2. Mecanismele fiziopatologice și hemodinamice ale aortopatiilor congenitale la copii

Privilegiată datorită structurii și calibrului său, vulnerabilă din cauza traiectului și numeroaselor sale ramificații, accesibilă datorită localizării sale, *aorta* reprezintă cel mai mare vas sangvin din organism, ale cărui proprietăți biomecanice specifice sunt susținute de prezența și distribuția particulară a elastinei și a colagenului de la nivelul tunicii medii (Figura 1).

Aorta este un vas de conductanță, ai cărei pereți trebuie să se opună efectului de forfecare produs de fluxul sangvin sistolic. Având în vedere că tensiunea parietală este direct proporțională cu diametrul arterial și cu presiunea arterială, peretele aortei este supus celei mai înalte tensiuni din întregul sistem arterial [5, 12, 166]. Rezistența peretelui aortic este determinată în special de structura tunicii medii, formată din fibre elastice, care determină elasticitatea peretelui și rezistența crescută la stresul mecanic sangvin [11, 12].

În componența peretelui aortic, cele trei tunici asigură elasticitatea și plasticitatea aortei, având un rol important în instalarea unei complicații de tip expansiv. Creșterea extensibilității aortice reprezintă veriga inițială în mecanismul fiziopatologic al instalării acestor complicații [59, 68, 126].

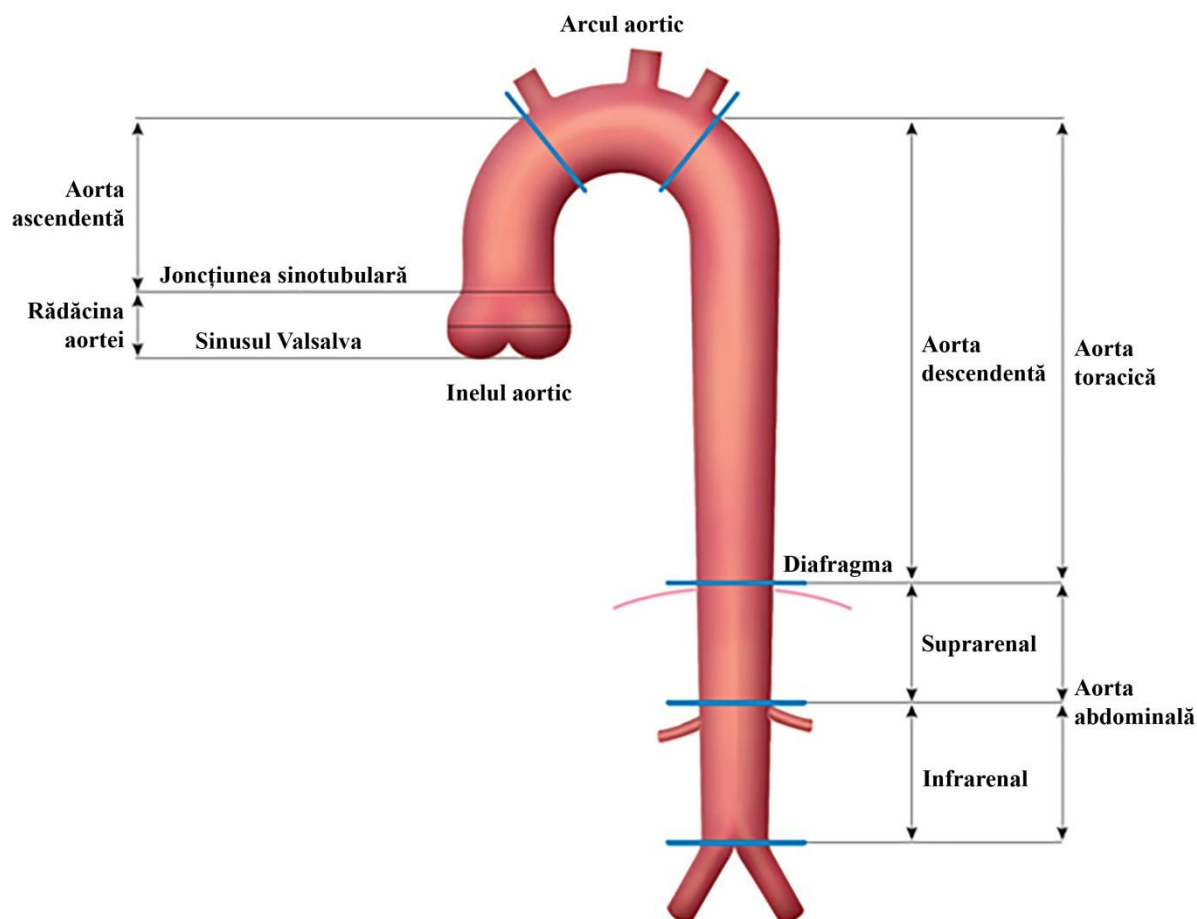


Figura 1. **Structura anatomică a aortei [148]**

Alt factor important este cel de presiune care, fiind perpendicular pe peretele aortic, extinde întreaga circumferință aortică în mod egal. Conform legii lui Laplace, presiunea de extindere crește treptat în funcție de raza aortei, fiind tangențială la presiunea peretelui aortic, iar componenta sangvină, la rândul său, declanșează o cascadă de mecanisme ale căror rezultate provoacă degradarea matricei și instalarea apoptozei celulare [69, 86, 163]. Presiunea și turbulența sangvină instalată în cadrul unei AoC induc mecanisme complexe de formare a unui anevrism aortic la copil. Având în vedere cele studiate, putem afirma că este imposibil de a depista un singur mecanism fiziopatologic, aici fiind necesară cercetarea profundă a factorilor genetici și a celor din biologia moleculară [25, 124, 141].

Pe măsură ce sângele este propulsat către aortă și sistemul de artere distributive, unda de presiune sangvină suferă modificări, presiunea sistolică crește, iar cea diastolică se reduce. Principalii factori ce influențează aceste modificări sunt scăderea complianței arterelor distale și undele reflectivă, cu precădere cele de la nivelul punctelor de ramificație arterială. Pereții aortici se destind pentru a se adapta creșterii volumului sangvin. În unele cazuri de patologii aortice,

compliance se poate reduce dramatic, ducând la dezvoltarea unui anevrism, la dilatare sau disecție cu ruptură de aortă [134].

Elasticitatea sa cu totul particulară transformă aorta într-un conduct suplu, perfect adaptat pentru a media contactul dintre ventriculul stâng și circulația periferică. Bolile cardiovasculare reprezintă o cauză majoră de deces în țările dezvoltate, opinie care este aprobată de statisticile europene referitoare la mortalitatea și morbiditatea cardiovasculară. În acest context, patologia aortei reprezintă deseori o urgență medicală, datorită calibrului vasului, multiplelor sale ramuri, precum și teritoriilor vaste pe care le vascularizează. Un rol aparte le revine mecanismelor patogenetice din cadrul patologiilor aortice congenitale, sindroamelor genetice sau celor cu caracter ereditar/familial [172].

Mecanismele fiziopatogenetice ale anevrismelor aortice de familie. Anevrismele aortice de familie sunt cauzate de diferite dereglări funcționale ce induc modificări genetice precum: TGFBR2, TGFBR1, MYH11, ACTA2, MYLK, SMAD3 și uneori cu FBN1, ce implică afectarea țesutului conjunctiv prin producerea unei elastine necalitative, dar menite să susțină carcasa aortică. Interesul cercetării acestor tipuri de gene este determinat de faptul că mutația genei FBN1 duce la o creștere a TGF- β – un mediator recunoscut prin rolul său în remodelarea vasculară. Astfel, sunt două căi ce duc la patologia peretelui aortic: una este determinată de formarea discontinuă de elastină, alta – de o semnalare eronată a sintezei factorului tisular de creștere beta (TGF- β). TGF- β este o peptidă solubilă din categoria liganzilor și receptorilor, este secretat de un număr mare de celule, inclusiv celulele peretelui vascular, și se implică direct în procesele de proliferare, angiogeneză și apoptoză [165]. Mai mult decât atât, în cercetările actuale este bine descris rolul său în reglarea formării componentelor matricei extracelulare a peretelui aortic. Sunt evidențiate două căi de activare a TGF- β : cea *clasică* și cea *neclasică*. La activarea pe calea clasică se inițiază producerea de colagen, elastină, inhibitori ai activității plasminogene-1 și ai metaloproteinazelor-1. Activarea căii neclasice include o serie de reacții în cascadă, pe de o parte activând calea clasică, pe de altă parte incluzând sinteza de mediatori ce participă la degradarea matricei vasculare (Figura 2) [193].

Studiile actuale (2018) bazate pe examenul histopatologic al aortei ca vas de tip elastic la copiii cu AoC, în mare parte cu sindroame genetice care au dezvoltat un anevrism aortic, au raportat o mulțime de schimbări histomorfologice în țesutul vascular. În afara zonei de anevrism s-a depistat o fragmentare internă a membranei elastice (absența acesteia pe anumite porțiuni), subțierea și ruperea acestei membrane elastice, ea fiind înlocuită cu celule musculare netede cu straturi de proliferare de colagen de-a lungul periferiei anevrismului. În zona anevrismului s-au depistat hematoame pe părțile opuse ale peretelui vascular, apariția țesutului granular cu formarea trombilor, în unele cazuri cu pseudochisturi în peretele vascular, iar structurile

colagenice ale adventiției fiind profund dezorganizate. Anume aceste modificări micșorează proprietățile de complianță ale aortei, favorizând dezvoltarea complicațiilor de tip anevrism, disecție sau ruptură de aortă.

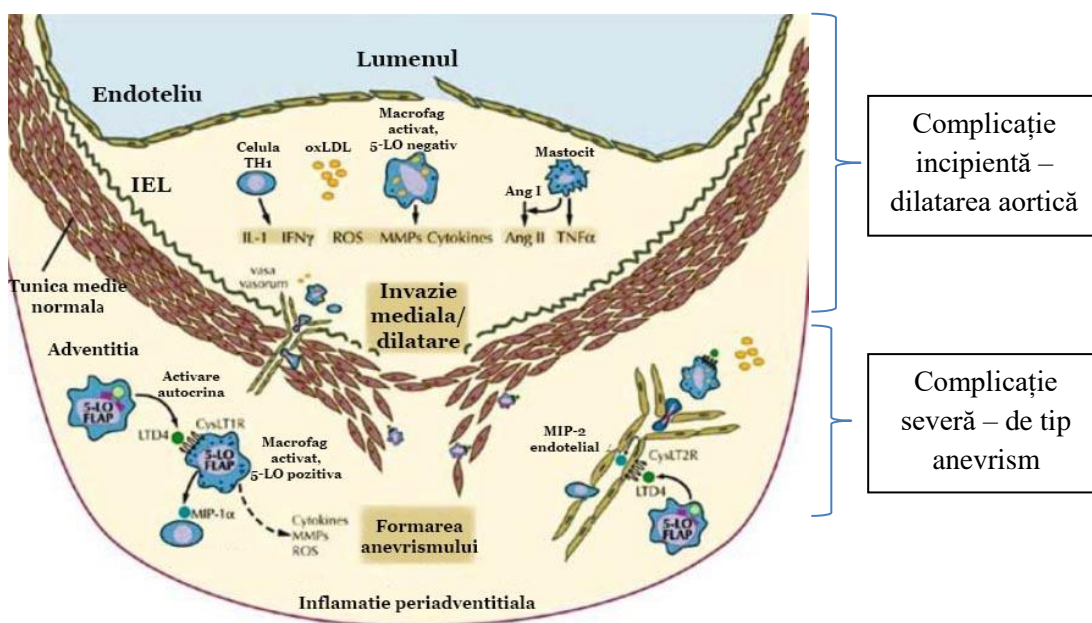


Figura 2. **Procesele morfologice din peretele aortic la instalarea unor complicații din AoC la copii [193]**

Etiologia bolilor aortice este extrem de diversă, implicând unul dintre substraturi: congenital, degenerativ, aterosclerotic, inflamator, toxic sau traumatic. Investigarea aortei, de regulă, trebuie să se efectueze mai rapid, fie pentru a confirma sau a infirma suspectarea unei patologii, fie pentru a permite identificarea celei mai potrivite conduite terapeutice și prevenirea dezvoltării unei complicații.

1.3. Particularitățile clinico-paraclinice și cele evolutive ale aortopatiilor congenitale la copii

Particularitățile clinice ale AoC la copii diferă în funcție de tipul și evoluția AoC, fiind MCC cu mecanisme fiziopatologice și hemodinamice diferite, dar cu o evoluție progresivă spre complicații și risc înalt de deces. În general, acești pacienți prezintă simptomatologia clinică a unei remodelări cardiace sau vasculare instalate în timp. Apariția simptomelor este determinată mai frecvent de o obstrucție a tractului de ejecție al ventriculului stâng, ce favorizează ulterior instalarea mecanismelor compensatorii hipertrofice sau dilatatoare, la epuizarea cărora la copil se instalează tabloul clinic caracteristic unei AoC. La sugari și copiii mici, deseori aceste

mecanisme compensatorii sunt insuficiente, iar tabloul clinic este reprezentat de manifestările sindromului de insuficiență cardiacă [44].

Actualmente, mecanismele responsabile de simptomatologia unei AoC nu sunt suficient elucidate, ceea ce face dificilă recunoașterea tabloului clinic al unei AoC la copii, respectiv diagnosticul nu este stabilit la timp și nu este elaborată tactica de tratament medicamentos, intervențional sau chirurgical pentru prevenirea dezvoltării unor complicații severe. Deși AoC la copii pot fi asimptomatice, deseori o paletă largă de simptome pot fi legate de debutul unor complicații severe. De exemplu, durerea acută, profundă sau pulsatilă, toracică sau abdominală care poate iradia în spate, regiunea lombară sau membrele inferioare sugerează o disecție de aortă; tusea, dispneea sau deglutiția dureroasă sunt sugestive pentru un anevrism de aortă gigant, durerea sau disconfortul abdominal constant sau intermitent, cu senzație de pulsație în abdomen sau de plenitudine, atenționează despre dezvoltarea unui anevrism aortic. Copiii cu stenoze aortice valvulare ce evoluează cu dezvoltarea hipertrofiei ventriculare stângi, ca mecanism compensatoriu, direct proporțional cu gradul de obstrucție, sunt practic asimptomatici în cazul unui grad de obstrucție ușor sau moderat [45, 54].

Pe măsură ce stenoza progresează, adesea în asocieră cu perioade de creștere somatică rapidă, crește și gradul hipertrofiei, precum și stresul parietal la nivelul ventriculului stâng. Hipertrofia severă și obstrucția valvulară, ischemia miocardică determină o funcție cardiacă limitată, perfuzie coronariană redusă și consum crescut de oxigen. Suprasolicitarea fizică în condițiile menționate determină instalarea simptomelor clinice și chiar moarte subită. În cadrul unui studiu efectuat pe pacienți neonatali s-a demonstrat că o progresare rapidă a stenozei aortice poate avea loc în decurs de șase luni de la diagnosticare din cauza creșterii rapide a gradientului stenotic, dar cu funcții ventriculare compensate. Cercetătorii au constatat absența tipică a simptomelor la acești pacienți (perioada neonatală), ceea ce nu se corelează cu severitatea obstrucției valvei aortice [80].

Cercetările recente în domeniul bolilor congenitale aortice susțin un spectru eterogen de patologii cu fenotipuri distincte. Studiile științifice de bază susțin conceptul de diferențe regionale în severitatea aortopatiei la pacienții cu VAB [42,43]. O particularitate a pacienților-copii este instalarea regurgitării aortice, pe când la adulți se instalează stenoza valvulară. Studiile recente demonstrează prezența diferențelor în ceea ce privește manifestarea clinică a tiparelor de boală la subiecții cu VAB, care pot avea implicații importante în evoluția bolii și în orientările chirurgicale specifice [6, 70, 114].

În cazul pacienților cu CAo, semnele și simptomele depind de gravitatea acestei afecțiuni. Unii pacienți prezintă un tablou clinic foarte sever din start, pe când alții pot fi diagnosticați abia la maturitate. Simptomele principale sunt: cefaleea, epistaxisul, amețelile, dificultățile de

respirație, angina abdominală, claudicația, crampele la membrele inferioare, oboseala, membrele inferioare reci etc. [92]. Aceste simptome diferă în funcție de tipul CAo, dar și de grupa de vârstă; de exemplu, la sugari predomină primar semnele sindromului de insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Manifestările cardiace posibile în cadrul unei CAo însoțite de ICC sunt oglindite în clasificarea ROSS (1994): congestia venoasă, insuficiența creșterii și dezvoltării, intoleranța la eforturi la copiii mai mari. Respirația dificilă, tahipneea, alimentația prelungită, voma, diaforeza, inapetența, pastozitatea sunt cele mai comune manifestări ale nou-născutului, iar tahipneea și falimentul creșterii indică o hipervolemie pulmonară la sugari.

În cazul sindroamelor genetice cu afectare de aortă, manifestările clinice diferă de la caz la caz, incluzând o varietate de sindroame clinice, care pot prevala în funcție de mutația genică specifică determinantă.

Explorările paraclinice la copiii cu AoC au o importanță deosebită în primul rând pentru stabilirea unui diagnostic corect, într-un timp cât mai scurt, cu monitorizarea evoluției patologiei, precum și pentru stabilirea prognosticului și a eficacității terapeutice. Actualmente, progresul tehnologic oferă accesul la o varietate de metode imagistice care permit examinarea aortei, iar alegerea metodei optime de evaluare și monitorizare constituie o provocare pentru clinicieni, decizia bazându-se pe specificitatea și sensibilitatea de testare [52].

Manifestările electrofiziologice apar odată cu instalarea mecanismelor de compensare și reflectă în prealabil suprasolicitarea cordului stâng. În timp ce patologia progresează, semnele electrocardiografice demonstrează acest fapt prin devierea axei electrice spre stânga, cu hipertrofie de ventricul stâng (cauza – gradientul de obstrucție în tractul de ejeecție omonim), care pe traseul ECG este reprezentată printr-un voltaj crescut în derivațiile precordiale stângi, V5-V6, indicele Sokolow-Lyon caracterizat prin S în $V_1 + R$ în V_5 sau $V_6 \geq 35$ mm și unda R în aVL ≥ 11 mm. Absența acestor modificări pe ECG nu exclude prezența bolii la copil și nici a anomaliilor hemodinamice severe. În general, aceste modificări pe traseul electrocardiografic nu sunt înalt specifice AoC la copii, necesită interpretate în corelație cu vârsta subiectului și diagnostic adăugător prin alte metode.

Examenul radiologic este o metodă utilă de diagnosticare și relevă cardiomegalia datorată hipertrofiei ventriculului stâng, dar totodată oferă informații despre geometria aortei toracice. Razele X pot detecta anomalii ale conturului aortic, fiind considerate aortopatii depistate accidental. Cu toate acestea, este considerată o metodă limitată, deoarece se vizualizează doar o porțiune mică din aorta toracică, iar o siluetă aortică suspectă nu este suficientă pentru a exclude prezența unui anevrism aortic [2, 115].

Ecocardiografia, considerată metoda de elecție (standardul de aur) în aprecierea AoC la copii, este tehnica care permite o evaluare completă multidimensională a aortei [89,129]. Această

metodă este utilă atât pentru diagnostic, cât și pentru urmărirea evoluției AoC prin segmentarea aortei. Ecografia transtoracică (ETT) este metoda cea mai folosită în practica curentă pentru măsurarea segmentelor proximale și distale aortice, fiind baza numeroaselor studii cu privire la această patologie [94, 104]. Se recomandă de a vizualiza rădăcina aortei în secțiunea parasternal ax lung și secțiunea apical cinci camere modificată, aorta toracică bine vizualizată în regiunea suprasternală permite măsurarea diametrelor aortice cu grad înalt de precizie [126, 128]. De asemenea, prin metoda ecocardiografică putem vizualiza conductul aortic și valvele sale în complexitate [195]. În ecocardiografia bidimensională în ax lung parasternal se apreciază cu exactitate și dimensiunile inelului aortic, fixând distanța dintre punctele de articulație în timpul sistolei. Diametrul sinusului Valsalva se apreciază la fel în secțiunea parasternală stângă în dimensiunea maximă a sistolei, aici putem evalua diametrul joncțiunii sinotubulare și cel al aortei ascendente proximale [153, 161]. Diametrul arcului aortic se apreciază în cadranul ecocardiografic suprasternal ax lung în dimensiunea sistolică maximă între trunchiul brahiocefalic și artera carotidă comună stângă, iar diametrul aortei descendente proximale – în imediata apropiere de istmul aortic, distal de artera subclavia stângă [143]. Datorită parametrilor ecocardiografici și celor antropometrici, în practica cardiologiei pediatrice au fost implementate scorurile Z ale structurilor cardiace. Aceste scoruri se folosesc pe scară largă în AoC la copii [143].

Importanța scorurilor Z. Scorurile Z sunt metode fiabile pentru măsurarea aortei toracice și determinarea strategiilor de tratament al aortopatiilor la copii. Aceste scoruri constituie o alternativă pragmatică la dimensiunile diametrului brut utilizate frecvent în medicina adultului. Ele sunt deosebit de valoroase pentru copii, care trec prin schimbări rapide în dezvoltarea lor fizică. Avantajul scorului Z este raportarea lui la aria suprafeței corporale (ASC) pentru a determina dacă diametrele aortice se încadrează în intervalul limită. Prin urmare, scorurile Z ne permit să determinăm dacă există o patologie adevărată, care poate fi o provocare la copiii în creștere [81]. În plus, scorurile Z permit o interpretare atentă a mărimii aortei la diferite sexe, etnii și regiuni geografice. În ciuda avantajelor utilizării lor, există și unele limitări. Acestea includ: tendința de părtinire, eroare de măsurare, variații între nomogramele alternative de scor Z și ecuații ale ariei suprafeței corporale.

Nu este clar cum scorurile Z interpretează schimbarea populației normale în timp, adică ce este esențial în interpretarea valorilor seriale. Instrucțiunile pentru măsurarea parametrilor aortici ale Societății Americane de Ecocardiografie Pediatrică și Consiliul Malformațiilor Cardiace Congenitale afirmă că această tehnică poate reduce numărul măsurătorilor, în special ale rădăcinii aortice [179, 190]. În scopul unui progres în acest domeniu, au fost dezvoltate calculatoare ale scorului Z pe web pentru calcule cât mai eficiente.

Scorurile Z reprezintă un mijloc de exprimare a deviației, a unei anumite măsurători anatomice sau fizice de la mărime sau populație specifică vârstei [28]. Ele depind de măsurătorile ecocardiografice, înălțimea, greutatea și astfel pot facilita evaluarea clinică și luarea deciziilor [29]. În bolile care afectează diametrul aortic, aceste scoruri sunt utile pentru monitorizarea progresării acesteia. Scorurile Z de diametru al aortei de asemenea sunt ajutoare utile în diagnosticarea și determinarea efectelor terapeutice în timp. Utilizarea scorurilor Z facilitează detectarea creșterilor patologice ale diametrului aortic [25].

Calcularea scorului Z. Există un număr de calcule bazate pe instrumente web pentru măsurarea scorului Z. Cel mai mare este <http://zscore.chboston.org>, care a colectat date de bază în ultimii 12 ani, în timp ce www.parameterz.com oferă măsurători de scor Z bazate pe un număr mare de publicații individuale. De asemenea, există calculatorul disponibil pe web site-ul Fundației *Marfan* (www.marfan.org/dx/zscore).

Recent a fost pusă la dispoziție aplicația *Cardio Z*, facilitând tehnica de calcul al scorurilor Z în mediul clinic. Valorile scorului Z, reprezentând mărimea aortei, pot să fie determinate la diferite nivele aortice, începând de la inel până la aorta descendentă. Cel recomandat pentru determinarea aortopatiilor (la nivelul rădăcinii aortei, a aortei ascendente și istmul aortei descendente) la copii constituie parametri aortici ai scorurilor Z după *Detroit Data*.

Aria suprafeței corporale are un rol important în această tehnică. Există mai multe formule stabilite pentru măsurarea ei. Cel mai frecvent sunt utilizate formulele: *Haycock*, *Du Bois*, *Boyd*, *Gehan și George*, *Mosteller*. Formula *Haycock* a fost recunoscută ca cea mai exactă metodă de calculare a ASC.

Interpretarea scorului Z. Scorul Z descrie cu câte abateri standard un diametru dat se află deasupra sau sub limita unei populații specifice vârstei.

Scorul Z se calculează după următoarea formulă:

$$Z = \frac{X - \mu}{\beta}, \quad (1)$$

unde X este măsurarea observată, μ – valoarea așteptată de măsurare (media populației), β – abaterea standard a populației.

Un scor Z peste media populației va avea o valoare pozitivă, pe când un scor Z sub populație înseamnă că va avea o valoare negativă. Cu cât e mai mare abaterea scorului Z de la zero (într-o valoare pozitivă sau o direcție negativă), cu atât este mai mare magnitudinea de deviație de la medie [25].

O valoare care are 2 deviații standard deasupra mediei (percentila 97,7) va avea un scor Z de +2,0 (dilatare de aortă), iar valoarea de sub medie cu -2,0 va semnifica îngustare de diametru

aortic. Scorurile Z fac simple interpretările clinice datorită mediei de 0 și intervalului normal de la -2,0 până la +2,0.

În lumina bazei de dovezi, scorurile Z sunt convenabile ca instrument pentru diagnosticarea și monitorizarea patologiilor cardiovasculare. În plus, ele sunt utilizate pe scară largă pentru a determina eficacitatea tratamentului în complicațiile AoC la copii [27].

Tomografia computerizată (TC) deține un rol central în diagnosticul, stratificarea riscului și strategia terapeutică a bolilor aortice. Avantajele sale față de alte metode imagistice sunt timpul scurt de obținere și prelucrare a informației, abilitatea de a obține o informație tridimensională completă a aortei și disponibilitatea largă. Măsurarea standardizată ne ajută la o mai bună urmărire a dimensiunilor aortei în timp, pentru a evita descoperiri eronate legate de rata de creștere. Comparativ cu examinările ecocardiografice, aprecierea AoC prin TC este crucială în excluderea unor erori aleatorii. Evaluarea diametrului aortic la nivelul aceluiași segment aortic în dinamică necesită măsurători standardizate. Imaginile diastolice oferă cea mai bună reproductibilitate în cazul dat. Nu există o claritate pentru nicio tehnică dacă peretele aortic trebuie să fie inclus sau exclus din măsurare, deși diferența poate fi mare, depinzând, de exemplu, de grosimea unei formațiuni parietale aortice de volum, conform ghidurilor. Totodată aprecierea dimensiunilor tuturor segmentelor aortice prin angio-TC poate oferi date certe despre instalarea unor complicații severe ale AoC la copii [57].

1.4. Factorii de risc în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii

Luând în considerare creșterea incidenței AoC în rândul copiilor, precum și a riscului de dezvoltare a complicațiilor, cercetările au fost axate pe estimarea factorilor de risc, având ca obiectiv înlăturarea acestora, cu îmbunătățirea calității vieții pe termen lung. Rata survenirii complicațiilor depinde de tipul AoC, de evoluția bolii, de ereditatea subiectului etc [179].

Actualmente, pentru o stratificare a rolului factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor AoC, este necesar de abordat clasificarea lor pe grupe, deoarece au impact absolut diferit asupra evoluției unei AoC la un copil.

Clasificarea factorilor de risc din complicațiile AoC la copii (elaborată de autori)

I – factori genetici (defecte genetice cu sindroame genetice, care implică afectarea aortei, grupuri moleculare omogene);

II – factori familiali (prezența rudelor de gradele I-II cu AoC);

III – factori demografici (vârstă, sex);

IV – factori anamnestici (diagnostic tardiv, tratament necompliant etc.);

V – factori fiziopatologici (structura histologică a porțiunii de aortă afectate) și cei hemodinamici (valori ale TA crescute, turbulența fluxului sangvin, viteza mare a jetului prin tractul obstructiv);

VI – factori legați de tipul AoC și combinațiile lor (CAo+VAB – risc înalt de disecție de aortă);

VII – factori ce cresc riscul de instalare a dilatării aortice (suprasolicitare fizică, aritmii cardiace); tipul de dilatare (bulbară, tubulară, circulară sacciformă); factori ce cresc riscul de dezvoltare a complicațiilor severe de tip anevrism, disecție, ruptură de aortă,

La pacientul adult predomină alți factori de risc, printre aceștia predomină hipertensiunea arterială, întâlnită în circa 65-75% cazuri [60].

Alți factori de risc sunt: bolile aortice preexistente sau boala aortică valvulară, istoricul familial de boli aortice, antecedentele de chirurgie cardiacă, trauma toracică, fumatul și utilizarea drogurilor intravenoase. Factorii de risc ai anevrismului aortic la adulți au fost descriși ca fiind cei legați de vârstă, de sexul masculin, de istoricul personal de boală cardiovasculară aterosclerotică [196].

Dislipidemia este considerată un factor de risc cu o asociere mai slabă, iar pacienții diabetici au un risc de anevrism mai scăzut. Istoricul familial de anevrism este un factor de predicție puternic pentru prevalența crescută a dezvoltării complicațiilor, iar riscul crește exponențial cu numărul de rude afectate [62, 73, 106].

Studiile existente demonstrează o rată crescută a complicațiilor la subiecții cu AoC, în special în cazul celor combinate (de ex., CAo+VAB). Dilatarea aortică poate apărea în diferite segmente aortice, prezentându-se sub formă bulbară ce se instalează la rădăcina aortei, iar tipul tubular – la nivelul aortei ascendente [167, 204]. Cunoașterea tipului de dilatare și a nivelului de afectare într-o anumită AoC facilitează predicția apariției anevrismului, disecției sau rupturii de aortă [107].

Un studiu pe autopsii ale cazurilor de fatalități din accidente rutiere a descoperit că aproape 20% din victime au avut ruptură de aortă. O serie de studii au demonstrat că diametrul aortei ascendente se corelează cu riscul de disecție, și nu cu riscul de ruptură, motiv pentru care se încearcă în prezent găsirea unor noi parametri care să evalueze riscul de disecție de aortă la pacienții cu factori de risc.

Sunt cunoscute două patologii ce prezintă un risc sporit de disecție de aortă, acestea fiind bicuspidia aortică (risc de disecție estimat la 0,4%) și sindromul Marfan (\approx 40% din subiecți ajung să dezvolte disecție acută de aortă) [48, 120].

Disecția de aortă, precum și complicație în AoC, au fost reflectate în numeroase cercetări. Merită a fi menționat studiul unei echipe de cardiologi din Franța, care au evaluat proprietățile

biomecanice ale aortei la subiecții cu sindrom Marfan, demonstrând că proprietățile elastice ale Ao sunt modificate chiar și la cei care nu prezintă dilatarea rădăcinii aortice. În baza acestor rezultate a fost propusă elaborarea unor criterii noi (rigiditatea arterială) pentru evaluarea și urmărirea persoanelor cu sindromul Marfan [46, 54].

O atenție deosebită este acordată factorilor genetici implicați în dezvoltarea anevrismului de aortă ascendentă, fiind identificate o serie de gene care se asociază cu o incidență crescută a disecției de aortă la copii și cu anevrism de aortă ascendentă (gene ce reglează contracția fibrei musculare netede: kinaza lanțului ușor de miozină (CKLM), calmodulina (CAL) și proteina reglatoare a lanțului ușor de miozină (RLM), fiind necesare eforturi comune pentru a stabili criterii fiabile de identificare a subiecților cu risc crescut, cu elaborarea unui algoritm de diagnostic și de tratament [50, 103].

Criteriile de risc în bolile de aortă pentru intervenție în cazul unor complicații de tip anevrism, disecție sau ruptură de aortă sunt prezentate atât în ghidurile americane, cât și cele europene și se sunează la:

- diametrul aortei ascendente >55 mm;
- bicuspidie aortică plus diametrul aortei ascendente >55 mm;
- diametrul aortei ascendente >50 mm și cu factori de risc asociați: coarctăție de aortă operată sau nu, istoric de disecție de aortă la o rudă de gradul I, regurgitare aortică sau stenoză aortică severă fără criterii ferme de corecție chirurgicală,
- rata progresiei >2 mm/an, diametrul aortei ascendente raportat la suprafața corporală >2,75 cm/m², sindromul Marfan cu diametrul aortei ascendente >50 mm sau >45 mm la cei cu factori de risc asociați (istoric de disecție de aortă la o rudă de gradul I, indicație de protezare valvulară aortică, rata progresiei >2 mm/an) [148].

Oportunitatea urmării evoluției unei AoC la copii prin aprecierea unui traseu al factorilor predictivi de dezvoltare a complicațiilor permite prevenirea instalării lor și abordarea celor confirmate în baza unui management terapeutic corect [41].

1.5. Opțiuni terapeutice contemporane (medicamentoase, endovasculare și chirurgicale)

Principii generale de tratament. Opțiunea terapeutică în cadrul unei AoC depinde de tipul și de perioada vieții când a fost stabilit diagnosticul. Obiectivele tratamentului sunt: prevenirea apariției complicațiilor AoC și stoparea progresării celor deja instalate, cu menținerea și ameliorarea calității vieții. Activitatea fizică trebuie descurajată la pacienții cu boli aortice

congenitale sau genetice cu complicații deja instalate, pentru a preveni progresarea acestora [66, 197].

Cercetările și ghidurile actuale recomandă inițierea **terapii medicamentoase** cu preparate ce au ca mecanism de acțiune reducerea stresului parietal pe segmentul de aortă afectat prin scăderea valorilor tensiunii arteriale și a frecvenței contractilității cardiace. Ghidurile recomandă utilizarea blocantelor beta pentru a obține efectele scontate. Unele studii confirmă eficacitatea acestora în AoC de tipul stenozelor de aortă valvulare, VAB. Alte cercetări argumentează necesitatea administrării acestor medicamente la cei cu risc de survenire a unor complicații ca anevrismul, disecția de aortă etc. [8, 154, 171]. Betablocantele pot fi luate în considerație și în terapia bicuspidiei aortice, în cazul confirmării începerii dilatării aortice.

Un tratament ideal ar fi cel care inversează formarea aortopatiilor. La pacienții cu SM, utilizarea profilactică a beta-blocantelor, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și inhibitorii receptorilor angiotensinei II par a fi capabili să reducă fie progresarea dilatării aortice, fie apariția complicațiilor, spune Ghidul Societății Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul bolilor de aortă (2014). Cu toate acestea, nu există dovezi despre eficacitatea acestor tratamente în boala aortică de alte etiologii, în special la copii [24, 66].

Un studiu publicat în Jurnalul Internațional de Cardiologie (ediția 2015) arată că administrarea betablocantelor în SAo micșorează riscul de dezvoltare a complicațiilor la 62% din participanții incluși în studiu [153].

Rezultatele unui studiu recent în care au fost incluși copii cu SM a demonstrat că beta-blocantele și blocanții receptorilor de angiotensină prezintă echivalență clinică și fiecare clasă de agenți poate fi o alegere adecvată și corectă pentru managementul medical al pacienților cu dilatare de aortă [111]. Având în vedere faptul că aceste preparate și-au confirmat eficacitatea în reducerea dilatării aortice și în formarea ulterioară a unui anevrism aortic, atât medicii-pediatri, cât și cardiologii-pediatri trebuie să se familiarizeze cu managementul copiilor cu AoC pentru a preveni dezvoltarea complicațiilor, a interveni în timp oportun și a reduce riscul de deces prematur.

O altă metodă de tratament relativ nouă, recunoscută în AoC și complicațiile lor, este **tratamentul endovascular**. Ultimele cercetări au demonstrat eficiența tratamentului endovascular, raportând o rată redusă de complicații – de la 8% până la 32% din cazuri. Pentru acest tip de terapie considerat revoluționar, mai ales în CAo, se utilizează stenturi autoexpandabile, având ca avantaj ajustarea bună la lumenul vascular al aortei și micșorarea riscului de malpoziție a ei, iar ca dezavantaje sunt traumatismul permanent exercitat asupra peretelui aortic și necesitatea ajustării repetate odată cu procesul de creștere [9, 146]. Tratamentul endovascular necesită o planificare atentă pentru succesul lui la final. În cazul

acestei tehnici se recomandă efectuarea preliminară a angio-TC cu contrast a aortei în scopul realizării secțiunilor cu grosimi mai mari de 3 mm de la trunchiurile supraaortice proximale până la arterele femurale. Corespunderea diametrelor și a lungimii zonelor sănătoase de ancorare proximală și distală este evaluată pentru a stabili fezabilitatea reparării endovasculare a aortei.

Un concept de stent "ideal" presupune un dispozitiv ce poate fi ajustat de la diametre mari la diametre mici, acoperit cu un material sintetic în scopul prevenției complicațiilor mecanice (disecție sau ruptură de aortă), cu un sistem de livrare "delicat" și simplu în utilizare.

O analiză retrospectivă a rezultatelor post-stentare din 17 instituții (565 pacienți), din 1989 până în 2005, a demonstrat o reușită procedurală de 97,9%, fără un gradient rezidual semnificativ sau o complicație gravă la 553 din 565 pacienți. Recent a fost efectuat un studiu în țara noastră, în care s-au inclus rezultatele de scurtă durată ale implantării grefei stent *BeGraft aortic Bentley* – un dispozitiv relativ nou, anunțat oficial în anul 2016, fiind conceput pentru rezolvarea stenozelor pe aortă, precum și pe vasele periferice, atât la copii, cât și la tinerii adulți (Figura 3).

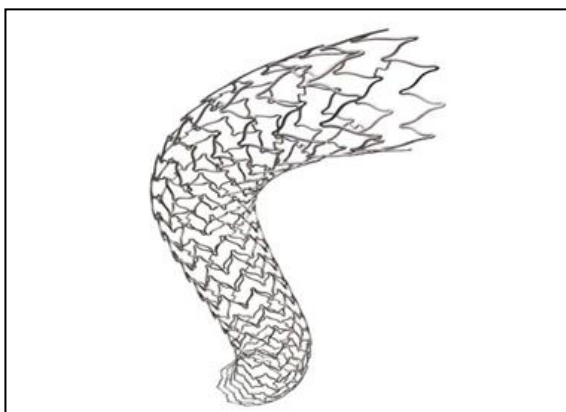


Figura 3. Vizualizarea virtuală a grefei stent aortic Bentley (carcasa reticulată a stentului poate fi selectată din trei designuri propuse de producător), [147].

Indicațiile pentru utilizarea stentului aortic *BeGraft* presupun condițiile de AoC primară congenitală sau secundară la copii și adulți, dar și condițiile necesare pentru restabilirea și îmbunătățirea permeabilității arterelor iliace. Grefa stent reprezintă un concept modern al biomecanicii intraarteriale.

Tratamentul chirurgical în cazul unei AoC este o abordare complexă și diferă în funcție de tipul AoC la copil. Tratamentul chirurgical este esențial la copiii cu CAo și la cei cu complicații ale unei AoC – anevrism, disecție de aortă, patologii care au recomandări foarte bine stabilite în ghidul Societății Europene de Cardiologie (2014) cu privire la diagnosticul și tratamentul bolilor de aortă (Tabelul 2).

În același ghid sunt stipulate clar recomandările unei intervenții în caz de anevrism aortic toracic, disecție, ruptură de aortă în funcție de anumiți parametri clinico-paraclinici. Recomandările ghidului respectiv pentru intervenție chirurgicală la pacienții cu VAB sunt următoarele: rădăcina aortică sau aorta ascendentă cu diametru mai mare de 55 mm; rădăcina aortei sau aorta ascendentă >50 mm și prezența altor factori de risc de dilatare aortică; rădăcina aortei sau aorta ascendentă >45 mm, când este programată o substituție valvulară chirurgicală. Tratamentul chirurgical este cea mai oportună metodă pentru a evita apariția complicațiilor, dar trebuie combinată cu terapia conservativă atât în perioada preoperatorie, cât și în cea postoperatorie [57, 75, 96].

Tabelul 2. Recomandări cu privire la managementul pacienților cu CAO

Recomandări privind managementul pacienților cu CAO	Clasa^a	Nivel^b
Este indicată intervenția terapeutică la toți pacienții cu o diferență a tensiunii arteriale (măsurată neinvaziv) >20 mmHg între membrele superioare și cele inferioare, indiferent de simptome, în condițiile prezenței hipertensiunii arteriale la membrele superioare (>140/90 mmHg la adulți), a unui răspuns presor anormal în timpul efortului sau a hipertrofiei ventriculare stângi semnificative.	I	C
Independent de gradientul de presiune, ar trebui luată în considerare o intervenție la pacienții hipertensivi cu îngustare aortică >50%, raportată la diametrul aortei de la nivelul diafragmei (pe RMN, TC sau angiografia invazivă).	IIa	C
Independent de gradientul de presiune și de prezența hipertensiunii, poate fi luată în considerare o intervenție la pacienții cu îngustare aortică >50%, raportată la diametrul aortei la nivelul diafragmei (pe RMN, TC sau angiografia invazivă).	IIb	C

Notă: a – clasă de recomandare; b – nivel de evidență.

Chirurgia vasculară este o componentă importantă a managementului copiilor cu AoC și permite o rezolvare terapeutică atât a patologiei însăși, cât și a complicațiilor survenite, esențială însă este aprecierea corectă a timpului oportun pentru a interveni în plan de tratament la un diametru aortic optim, pentru a evita riscul de deces prematur la vârsta de copil [76, 77, 202].

Considerații comparative ale tratamentului endovascular și celui chirurgical în cadrul complicațiilor AoC la copii. Repararea endovasculară a aortei toracice (RE VAT) este o alternativă viabilă reparării chirurgicale, în special la copii. Cu toate acestea, la pacienții cu o

morfologie aortică mai complexă, chirurgia deschisă rămâne standardul terapeutic. Primul și cel mai mare studiu randomizat controlat, care a comparat tratamentul endovascular cu cel chirurgical, s-a început în Marea Britanie în 1999 [179]. Au urmat ulterior studii la aceeași temă în Olanda, Statele Unite ale Americii, Franța, Canada, rezultatele acestora fiind combinate într-o metaanaliză recentă a 1470 de pacienți distribuiți pentru REVAT și 1429 pentru reparația deschisă. În această metaanaliză au fost raportate perioade de urmărire diferite, unele având o durată mai mare – de până la 6 ani. Totodată, au fost analizate toate rezultatele obținute – cele pe termen scurt (30 zile), cele pe termen mediu (până la 2 ani) și cele pe termen lung (≥ 3 ani). Mortalitatea de orice cauză la 30 de zile a fost mai mică la procedura REVAT – risc relativ (RR) 0,35; 95% [30]. O scădere a mortalității de circa 66% la pacienții tratați prin REVAT a fost prezentă în toate studiile, cu excepția unuia ce a obținut o mortalitate similară în ambele tipuri de tratament (1,3% versus 0,6%) [10].

În mod similar, rezultatele pe termen lung din studiul efectuat în SUA au sugerat o „recuperare” a incidenței mortalității în grupul REVAT după 3 ani [30, 108]. Rata de intervenții secundare a fost considerabil mai mare în grupul REVAT, atât pe termen intermediar de urmărire (RR 1,48; 95% CI 1,06-2,08), cât și pe termen lung (RR 2,53; 95% CI 1,58-4,05). Rezultate similare au fost raportate de o altă metaanaliză, care a inclus date din studiile randomizate controlate menționate anterior și alte două baze de date mari (*Medicare data* și *Swedish Vascular Database*) [149].

Managementul copiilor cu AoC se poate rezuma la următoarele puncte-cheie: considerații ale tratamentului medicamentos, monitorizarea dilatării de aortă, orientări spre chirurgia aortică și cea endovasculară pentru prevenirea complicațiilor de tip disecție, anevrism sau ruptură de aortă [56, 98, 205].

În baza unei revizii vaste a literaturii cu privire la AoC la copii, au fost formulate scopul și obiectivele acestui proiect de cercetare.

Scopul: estimarea factorilor de risc din complicațiile aortopatiilor congenitale la copii pentru a elabora un algoritm integrat de diagnostic timpuriu.

Pentru realizarea acestui scop au fost trasate următoarele **obiective:**

1. Elucidarea particularităților clinico-paraclinice ale copiilor cu aortopatii congenitale cu sau fără modificări de diametru aortic în creștere.
2. Studiarea evoluției parametrilor morfometrici ai aortei la copiii cu aortopatii congenitale în scopul depistării oportune a unor complicații (anevrism, disecție, ruptură de aortă).
3. Determinarea factorilor de risc și a celor predictivi în apariția complicațiilor specifice aortopatiilor congenitale la copii.

4. Elaborarea unui algoritm integrat în scopul prevenției complicațiilor posibile ale aortopatiilor congenitale la copii.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării și proiectarea eșantionului

Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul *Pediatrie*, Clinica de Cardiologie pediatrică, în baza unor serii de investigații efectuate în mai multe centre specializate de performanță din țară și de peste hotare: 1) Clinica de malformații cardiace congenitale, IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga*, RM; 2) Centrul de Diagnostic German, Chișinău, RM; 3) Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare și Transplant, Târgu-Mureș, România.

În cadrul proiectului au fost evaluați 180 de copii cu AoC, cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani 11 luni și 29 de zile, din Clinica de cardiologie pediatrică, secția de patologie a nou-născuților, Departamentul Consultativ Specializat Integrat din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Aspectul științifico-practic al studiului s-a fundamentat pe recomandările stipulate în următoarele documente:

- *Ghidul Societății Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul bolilor aortice* (2014);

- *Protocolul Clinic Național Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat, la copil* (2018);

- *Ghidul Asociației Americane de Cardiologie/Colegiului American de Cardiologie cu privire la diagnosticul și managementul pacienților cu boli ale aortei toracice* (2010);

- *Recomandările Societății Americane și ale Societății Europene de Ecocardiografie* (2016).

Proiectarea eșantionului estimat pentru studiu. Pentru a realiza scopul și obiectivele cercetării, a fost planificat un studiu analitic, observațional, de cohortă. Eșantionul estimat a fost calculat prin următoarea formulă:

$$n = P(1 - P) (Z\alpha/d)^2, \quad (2)$$

unde: n – volumul eșantionului reprezentativ; d – distanța sau toleranța ($d=0,05$); $Z\alpha$ – pentru intervalul de încredere de 95,0% de semnificație a rezultatelor obținute $Z\alpha=1,96$; P – conform datelor bibliografice, prevalența AoC în funcție de tipurile posibile, se întâlnește în medie în 3,4% cazuri ($P=0,034$) [38, 130].

Introducând datele în formulă, am obținut volumul eșantionului reprezentativ:

$n = 0,034 \times 0,966 (1,96/0,05)^2 = 50,47$ și rata de 10,0% de nonrăspuns, eșantionul reprezentativ = 84 de copii.

Numărul necesar de pacienți pentru lotul de cercetare (bolnavi cu valoarea scorului $Z > 2$ DS) trebuie să constituie nu mai puțin de 84 de respondenți – eșantion reprezentativ.

Astfel, lotul de cercetare (L I) include copii cu schimbări de diametru la nivelul aortei (scorul $Z > 2$ DS), iar lotul de control (L II) – copii fără schimbări de diametru la nivelul aortei (scorul $Z < 2$ DS, Scor $Z = 2$ DS).

Eșantionul de studiu a fost selectat conform criteriilor de includere și celor de excludere, fiind constituit din 180 de copii cu AoC, care au fost supuși autodivizării prin aplicarea formulei scorurilor Z ale Ao (*Detroit Data*). În funcție de valoarea obținută a acestui scor, eșantionul a fost repartizat în două loturi: *lotul de bază* – copii cu valori ale scorului $Z > 2$ DS și *lotul de control* – copii cu scorul $Z \leq 2$ DS, dar luând în considerație faptul că valoarea scorului $Z < -2$ DS reprezintă îngustarea diametrului aortic (care nu constituie scopul cercetării date), acești pacienți au fost considerați neeligibili ($n=30$). Astfel, au fost obținute următoarele loturi de studiu: lotul I – 89 de cazuri (59,3%, scor $Z > 2$ DS) și lotul II – 91 (61+30) de cazuri (40,6%), scor $Z < 2$ DS; scor $Z = 2$ DS.

Copiii din lotul I au beneficiat de evaluare prin angio-TC în proporție de 29 cazuri (32,5%). Patternul morfometric a fost evaluat în dinamică: la 6 luni și la 12 luni de la examinarea inițială. La 6 luni de la evaluarea inițială au fost examinate 46 de cazuri (30,6%), iar la 12 luni – 91 de cazuri (60,6%) din lotul total inițial (LI+LII). Toți parametrii obținuți au fost prelucrați prin metode statistice, în baza cărora au fost apreciate rezultatele, apoi a fost elaborat și propus spre implementare un model de algoritm integrat al complicațiilor AoC la copii. Toate acestea sunt reprezentate în Figura 4 (designul studiului).

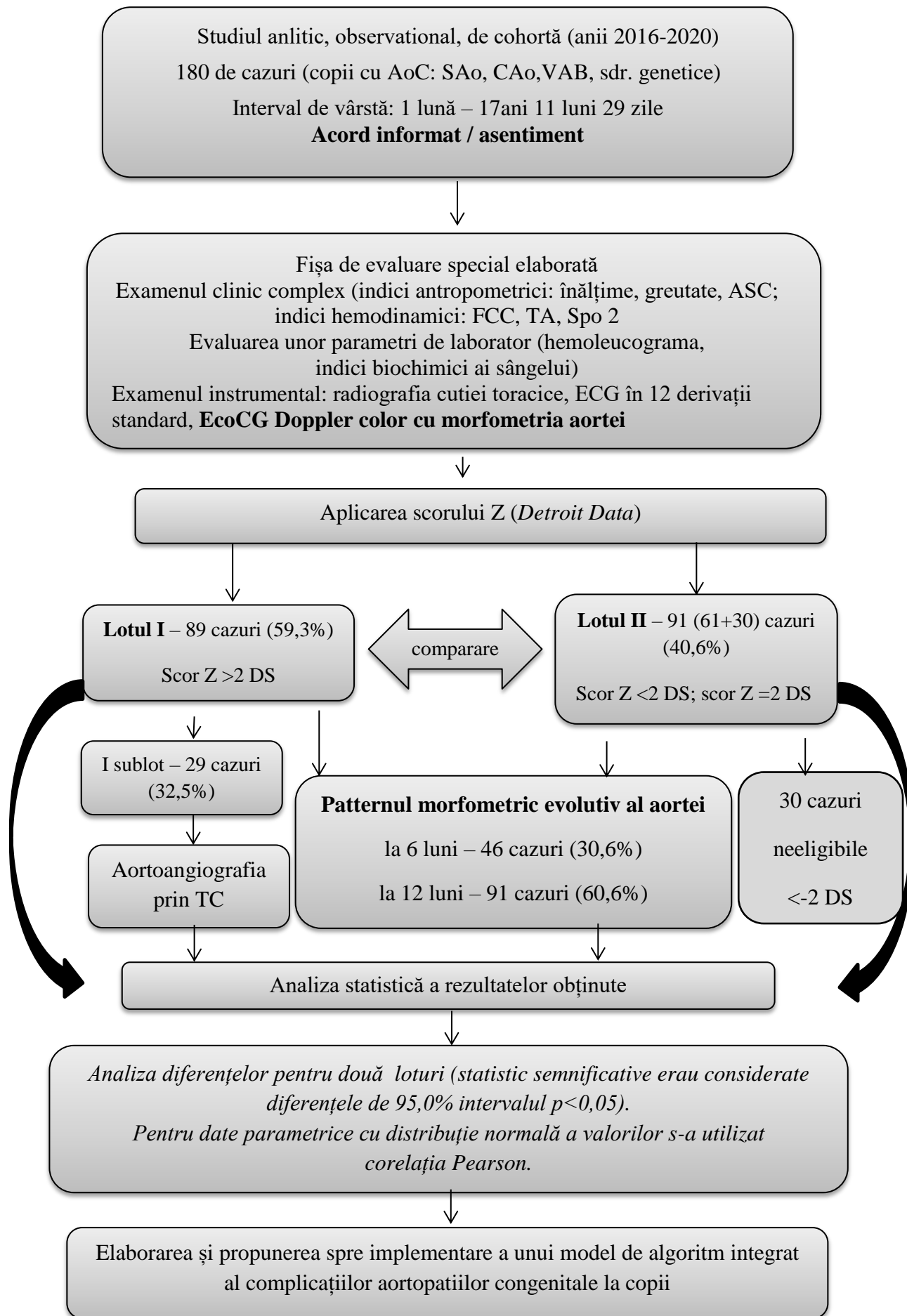


Figura 4. Designul studiului

2.2. Caracteristica lotului de studiu

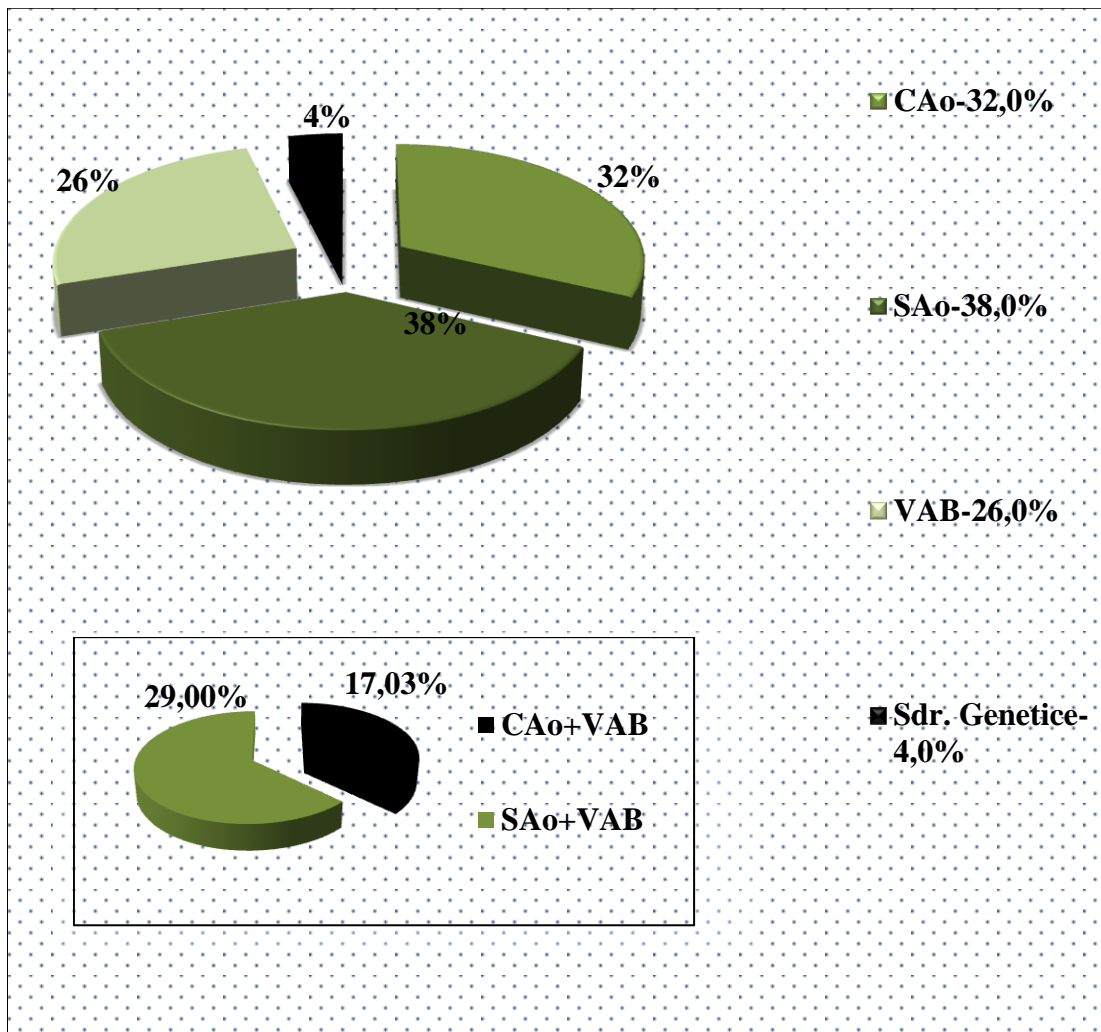
Pe parcursul anilor 2016–2020 au fost examinați complex 180 de copii cu AoC, conform protocolului de studiu elaborat, având ca obiective determinarea unor factori de risc și de prognostic în dezvoltarea complicațiilor AoC, cu efectuarea unei urmăriri de durată la 6 luni (30%) și la 12 luni (60%) de la evaluarea primară. Copiii incluși în studiu au avut o vârstă medie de $110 \pm 5,19$ luni (9,2 ani), o suprafață corporală medie de $1,029 \pm 0,03$ m², fiind diagnosticați conform criteriilor clinice și celor paraclinice ale unei malformații congenitale cardiace la copil conform PCN *Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără sunt asociat, la copil* (2018), obiectivate prin examen ecocardiografic bidimensional și prin angio-TC al aortei – metode cu grad înalt de sensibilitate în AoC la copii.

La etapa inițială, cei 180 de copii cu AoC selectați au fost supuși unei examinări complexe, prin anchetare (a reprezentantului legal și/sau participant), ulterior unei examinări clinico-paraclinice, iar în baza datelor obținute (ecocardiografie bidimensională) și a parametrilor antropometrici s-au calculat scorurile Z (*Detroit Data*) pentru fiecare diametru al aortei, criteriu care ne-a permis divizarea copiilor cu AoC în două loturi de studiu: lotul de cercetare (L I) – copii cu schimbări de diametru la nivelul aortei (scor Z >2 DS), lotul de control (L II) – copii fără schimbări de diametru la nivelul aortei (scor Z ≤2 DS).

Criteriile de includere au fost: copiii cu vârsta între 1 lună până la 17 ani, 11 luni și 29 de zile cu AoC (criteriu implicit); diagnostic confirmat de SAo cu GP >30 mmHg, CAo operați/neoperați; pacienții cu VAB și sindroame genetice care implică afectarea aortei: Marfan, Turner etc.; prezența acordului de participare în studiu din partea tutorelui și a asentimentului din partea copiilor cu vârsta ≥14 ani. **Criterii de excludere:** copii (părinți sau îngrijitori) ce refuză să participe în studiu; pacienți cu patologii concomitente grave (insuficiență renală, hepatică, stadiu terminal, cu patologii neurologice grave); copii cu valvulopatii dobândite (reumatismale).

Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de tipul aortopatiei congenitale/genetice. Lotul general de copii a inclus următoarele grupuri de patologii ale aortei: primul grup a fost reprezentat de copiii cu SAo – 57 cazuri (38,0%), al doilea grup a fost constituit din copii cu CAo –48 cazuri (32,0%), al treilea grup a fost format din copii cu VAB – 39 cazuri (26,0%), iar al patrulea grup a inclus copii cu sindroamele genetice – 6 cazuri (4%),

Dintre ele valva aortică bicuspidă ca și cauză a stenozei aortice – 43 cazuri (29%) din totalul subiecților, iar aortopatii congenitale combinate CAo+VAB au fost 25 cazuri (17,03%), (figura 5).



Notă: CAo-Coarctația de aortă, SAo- stenoză de aortă, VAB-valva aortică bicuspidă

Figura 5. Structura subiecților incluși în cercetare în funcție de tipul aortopatiei congenitale și celei genetice și combinațiile acestora

Caracteristica eșantionului de studiu în funcție de mediul de proveniență. Majoritatea copiilor incluși în studiu au fost selectați din cadrul IMSP Institutul Mamei și Copilului, instituție cu o pondere crescută a admiterii în clinicile specializate a rezidenței rurale, de aceea s-a obținut un decalaj de 83% din mediul rural versus 17% din cel urban (Figura 6).

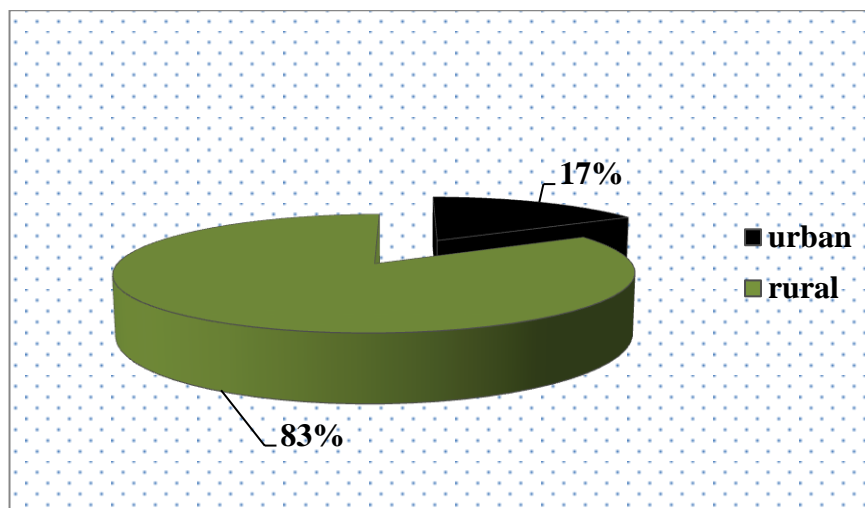


Figura 6. Caracteristica loturilor în funcție de mediul de proveniență

Caracteristica eșantionului de studiu în funcție de vârstă. Copiii cu AoC incluși în cercetare au fost clasificați pe grupe de vârstă astfel: copiii cu vârsta mai mică de 12 luni, copiii cu vârsta cuprinsă între 13 și 60 de luni, copiii cu vârsta cuprinsă între 61 și 144 de luni și cei cu vârsta mai mare de 144 de luni. În cadrul studiului au predominat copiii cu intervalele de vârstă 61-144 (36,7%) și >144 de luni (36,7%), urmați de cei cu vârsta cuprinsă între 13 și 60 de luni (14%) și mai mare de 12 luni (12,7%) (Figura 7).

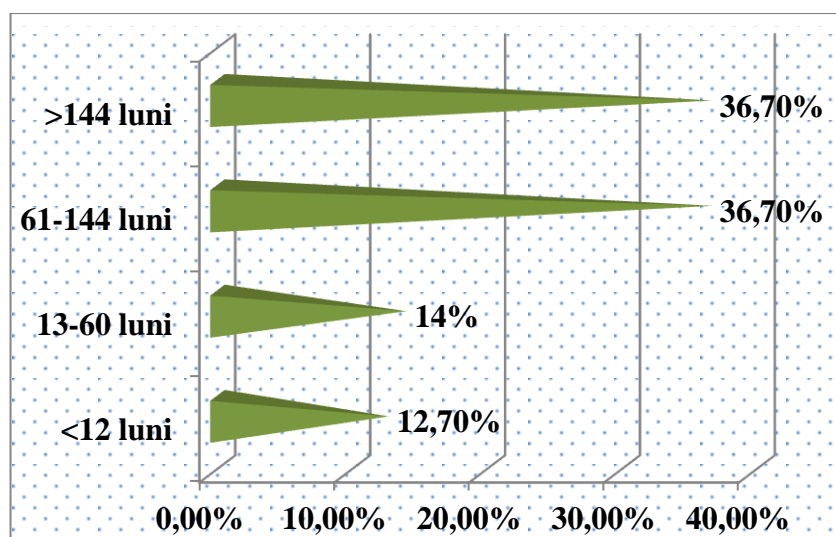


Figura 7. Structura eșantionului în funcție de grupele de vârstă

Caracteristica eșantionului de studiu în funcție de prezența/absența intervenției chirurgicale. Conform criteriilor de includere, au fost acceptați și cercetați 62 (41,3%) de copii cu AoC, care au fost supuși tratamentului chirurgical (versus 88 sau 58,6% copii), (Figura 8).

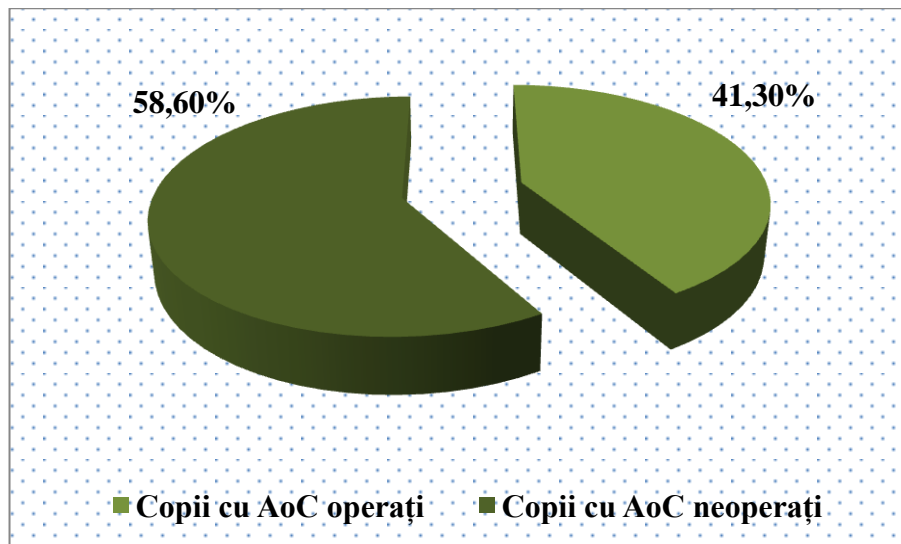


Figura 8. Structura eșantionului de studiu în funcție de prezența/absența intervenției chirurgicale

Evaluarea pacienților a fost etapizată în modul următor:

Etapa 1. Utilizând criteriile de includere și cele de excludere, au fost admiși în cercetare 180 de copii cu AoC, care au format eșantionul general de cercetare, aceștia fiind supuși unei anchetări minuțioase cu precizarea anamnezei prenatale și postnatale, anamnezei bolii, stării actuale a bolii; examenului fizic obiectiv (indici antropometrici: greutate, înălțime, aria suprafeței corporale), examenelor de laborator de depistare a unei MCC de tip obstructiv, examenelor instrumentale de bază (EcoCG bidimensională și Doppler color, aortoangiografia prin TC cu contrast).

Etapa 2. Prin intermediul examenului ecocardiografic bidimensional și calcularea scorului Z s-a obținut autodivizarea lotului general în două subloturi. Inițial a fost efectuată examinarea ecocardiografică bazată pe morfometria aortei la 6 nivele ale segmentelor aortice: rădăcina aortei (diametrul inelului valvular, diametrul sinusului Valsalva, diametrul joncțiunii sinotubulare); aorta ascendentă; arcul aortic (între trunchiul brahiocefalic și artera subclavia stângă); aorta descendentă (imediat sub istmul aortic). Morfometria aortei a fost efectuată conform criteriilor lui Petterson [142] cu ecocardiografic *Toshiba Aplio 300*, tip MODEL TUS-A300, iar calcularea scorului Z – după *Detroit Data, Cantinotti et al., Cardiol 2017*, [81, 84]. Diametrul inelului aortic a fost fixat la distanța dintre punctele de articulație a valvelor, în timpul sistolei, în cadranul ecografic parasternal ax lung. Diametrul sinusului Valsalva a fost apreciat în secțiunea parasternală stângă în dimensiunea maximă a sistolei. Tot în aceleași cadran au fost apreciate și diametrele joncțiunii sinotubulare și aortei ascendente proximale. Diametrul arcului aortic s-a măsurat în cadranul ecocardiografic suprasternal, ax lung, în dimensiunea sistolică maximă între trunchiul brahiocefalic și artera carotidă comună stângă. Iar diametrul aortei descendente

proximale a fost măsurat în cadranul suprasternal, ax lung, în dimensiunea maximă a sistolei în imediata apropiere de istmul aortic, distal de artera subclavie stângă.

Ulterior au fost calculate valorile scorului Z, în regim online [81, 82], prin introducerea valorilor diametrului aortic (cm) raportat la aria suprafeței corporale a copilului (înălțimea – cm, greutatea – kg), în baza căruia eșantionul de studiu s-a autodivizat în două subloturi de cercetare: lotul de cercetare (L I) – copii cu schimbări de diametru în creștere la nivelul aortei (scorul Z >2 DS) și lotul de control (L II) – copii fără schimbări de diametru la nivelul aortei (scor Z ≤2 DS). Primul lot a fost format din 89 de copii – 62 băieți și 27 fete, cu vârsta medie de 102,8±7,13 luni, iar al doilea lot – din 91 de copii (30 copii neeligibili cu scor Z -2 DS), respectiv 61 de copii – 48 băieți și 13 fete, cu vârsta medie de 121,4±7,2 luni.

Etapa 3. Au fost cercetate și comparate loturile din studiu în funcție de particularitățile clinico-paraclinice evolutive ale AoC și potențialul de dezvoltare a complicațiilor AoC, fiind evaluați factorii de risc și cei predictivi ai acestora.

Etapa 4. A fost creat un sublot din copii care au efectuat aortoangiografia prin TC, fiind evaluate și analizate statistic datele obținute la efectuarea morfometriei aortei.

Etapa 5. Au fost examinate particularitățile evolutive la unii copii din ambele loturi, printr-o examinare în dinamică la 6 luni (30%) și la 12 luni (60%), fiind comparați unii parametri de la evaluarea primară și, respectiv, la intervalele de 6 și de 12 luni. De asemenea, au fost selectați unii factori ca elemente de prognostic la copiii evaluați la 12 luni de admitere în cercetare (după tipul de evoluție – favorabilă sau nefavorabilă).

Etapa 6. A fost elaborat și propus spre implementare un model de algoritm integrat cu privire la complicațiile AoC la copii, au fost formulate concluzii și recomandări practice în scopul prevenției complicațiilor posibile la copiii cu AoC.

A fost obținut acordul părinților sau al tutorei legitime și asentimentul copiilor cu vârsta ≥14 ani; aceștia nu au fost remunerați, nu au suportat cheltuieli financiare legate de participarea în studiu. Studiul a fost aprobat de către Comitetul de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu (proces-verbal nr. 76 din 12.05.2017).

2.3. Metodologia cercetării

Proiectul de cercetare a fost realizat prin utilizarea unei serii de metode de investigații: interviuarea reprezentantului legal și/sau a copilului, cercetarea unor indici specifici temei, colectarea datelor din documentația medicală, aprecierea unor parametri clinico-paraclinici și examinarea imagistică. Toate investigațiile au fost efectuate în cadrul instituției în care s-a desfășurat proiectul dat.

Fișa de evaluare din cadrul studiului. Lotul de studiu a fost supus unei anchetări complexe, care a inclus: date din viața copiilor, anamneza bolii și debutul ei, starea generală la momentul examinării și acuzele aferente. Ulterior, o parte din copiii cu AoC au fost reevaluați la 6 luni și la 12 luni de la examinarea primară. În cadrul acestor examinări au fost apreciați parametrii antropometrici cu determinarea suprafeței corporale (*parameter z*), a parametrilor hemodinamici și ai morfometriei aortei.

Secțiunea introductivă a anchetei a inclus date generale despre pacient și diagnosticul, cu precizarea tipului AoC. În sumarul din anamneză s-a pus accent pe elucidarea factorilor de risc posibili de dezvoltare a AoC și cu probabilitate de a provoca complicații. În anamneza bolii au fost stabiliți indicii unui diagnostic timpuriu, debutul simptomatiei AoC și prezența/absența managementului terapeutic (medicamentos, endovascular, chirurgical).

Indicii antropometrici: s-a calculat suprafața corporală după formula *DuBois* prezentă în cadrul calculării scorului Z, cu utilizarea valorilor înălțimii (cm) și greutateii (kg) participantului, (valorile parametrilor antropometrici au fost calculați prin intermediul scorurilor Z din cadrul aplicațiilor: ”*WHO anthro* (0-60 luni) și *WHO anthro plus* (5-19 ani)”, [81, 82].

Parametrii hemodinamici, inclusiv aprecierea valorilor TA la nivelul membrelor superioare și celor inferioare, au fost apreciați cu ajutorul cardiomonitorului *NIHON KONDEN* model MU-671RK, dotat cu pulsoximetru, sfingomanometru automat cu manjete adaptate conform vârstei copilului [88].

Evaluarea biologică a inclus: hemoleucograma, enzimele biochimice (ASAT, ALAT, LDH, CK, fracția MB), care au fost apreciate colorimetric conform procedurii standardizate, spectrofotometric.

2.4. Examenul paraclinic și cel instrumental de investigare

Parametrii antropometrici (înălțimea (cm), greutatea (kg), ASC) au fost calculați prin intermediul scorurilor Z (\pm DS) din cadrul aplicațiilor: ”*WHO anthro* (0-60 luni) și *WHO anthro plus* (5-19 ani)”.

Pulsoximetria a fost efectuată cu pulsoximetrul *CONTEC*, model CMS50D, atât la membrele superioare, cât și la cele inferioare.

Examenul ECG. ECG a fost înregistrată în 12 derivații, conform metodei standardizate, la toți pacienții inițial și în dinamică. Hipertrofia VS s-a apreciat calculând indicele Sokolow-Lyon.

Radiografia cardiopulmonară a fost efectuată conform protocolului aprobat de Departamentul *Imagistică* al IMSP IMșiC la indicații argumentate și cu regim de dozaj minim admisibil. Această examinare ne prezintă aorta ca dimensiune și configurație, cu o vizualizare

bună a porțiunii ascendente, arcului aortic și porțiunii incipiente a celei descendente, luându-se în considerație faptul că, în mod normal, aorta ascendentă nu participă la formarea conturului cardiac. Dilatarea de aortă se bombează pe conturul mediastinului superior drept (jet poststenotic; flux crescut, secundar regurgitării aortice care mărește volumul sangvin, ceea ce rezultă în buton aortic proeminent pe clișeul radiologic. Butonul aortic este de fapt proeminența circulară vizibilă pe conturul superior stâng al cordului, este reprezentat de porțiunea distală a arcului aortic și continuă caudal cu aorta descendentă. Regurgitarea aortică apare în dilatarea aortică și în cea a VS prin supraîncărcare de volum, fapt pentru care am apreciat indicele cardiotoracic (ICT) [110].

Astăzi, progresul tehnologic oferă accesul la o varietate de metode imagistice care permit examinarea aortei, iar alegerea metodei optime de evaluare și monitorizare reprezintă o provocare pentru clinicieni, decizia bazându-se pe specificitatea, sensibilitatea de testare și totodată pe raportul cost – eficiență.

Protocolul morfometriei aortei prin examenul ecocardiografic bidimensional. Ecocardiografia transtoracică (ETT) reprezintă metoda de elecție pentru evaluarea inițială a aortei, fiind o tehnică neinvazivă, neiradiantă și ușor de aplicat. Examenul ecocardiografic 2D a fost efectuat cu aparatul *Toshiba Aplio 300*, MODEL TUS-A300, cu care s-au măsurat diametrele aortei începând de la rădăcina aortei, ce include: diametrul inelului valvular, diametrul sinusului Valsalva și cel a joncțiunii sinotubulare, apoi s-a măsurat aorta ascendentă proximală, figura 9, 10.



Figura 9. Evaluarea ecocardiografică 2D a diametrelor: 1 - inelului valvular aortic, 2 - sinusului Valsalva, 3 -joncțiunii sinotubulare, 4 - aortei ascendente [83]

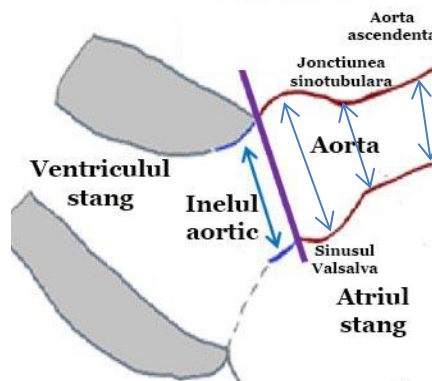


Figura 10. Diametrele aortei incipiente, Eco-CG 2D: inelul aortic valvular, sinusul Valsalva, joncțiunea sinotubulară, aorta ascendentă; VS – ventriculul stâng, AS - atriul stâng [83]

După care au fost determinate diametrul arcului aortic transvers, ulterior diametrul aortei descendente regiunea istmică (figurile 11, 12). Aceste diametre au fost apreciate prin tehnica recomandată de Pettersen și Detroit (Tabelul 3).

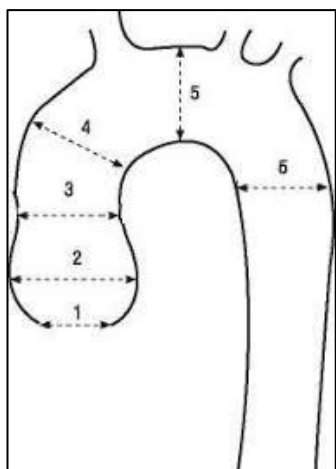


Figura 11. Morfometria diametrelor aortice: 1 - inelul valvular aortic; 2 - sinusul Valsalva; 3 - joncțiunea sinotubulară; 4 - aorta ascendentă; 5 - arcul aortic transvers; 6 - aorta descendentă [82]



Figura 12. Evaluarea ecocardiografică 2D a arcului aortic și a aortei descendente în dimensiune de ax lung suprasternal [82]

Tabelul 3. Protocolul morfometriei aortei prin ecocardiografie bidimensională

Nivelul aortic de măsurare	Fereastra ecocardiografică	Descrierea
Inelul valvular aortic	Parasternal ax lung	Distanța dintre punctele de articulare a valvelor în timpul sistolei.
Sinusul Valsalva	Parasternal ax lung	În dimensiunea sistolei maxime.
Aorta ascendentă	Parasternal ax lung	Distanța proximală după rădăcina aortei în sistola maximă.
Joncțiunea sinotubulară	Parasternal ax lung	În dimensiunea sistolei maxime.
Arcul aortic	Suprasternal ax lung	Distanța dintre trunchiul brahiocefalic și artera carotidă comună stângă.
Aorta descendentă	Suprasternal ax lung	Distanța imediată după istmul aortic în sistola maximă.

Morfometria aortei a fost efectuată în conformitate cu recomandările din Ghidul Societății Europene de Cardiologie (2014) privind diagnosticul și tratamentul bolilor de aortă

(*Recomandări cu privire la morfometria aortei conform SEC, 2014*), în care sunt stipulate șase recomandări esențiale:

1. În cazul imagisticii repetate a aortei în dinamică, pentru a evalua schimbările de diametru este recomandat ca metoda imagistică utilizată să aibă cel mai mic risc iatrogen.
2. În cazul imagisticii repetate a aortei în dinamică, pentru a evalua schimbările de diametru este recomandat să fie utilizată aceeași metodă imagistică, cu metodă similară de măsurare.
3. Este recomandat ca toate diametrele aortice relevante și toate anormalitățile să fie raportate în concordanță cu segmentația aortei.
4. Este recomandat să fie evaluate funcția renală, istoricul de alergii la substanța de contrast, pentru a alege modalitatea imagistică optimă pentru aortă, cu iradiere minimă, exceptând cazurile urgente.
5. Riscul de iradiere ar trebui să fie evaluat, mai ales la adulții mai tineri și la copii.
6. Diametrele aortice trebuie să fie indexate la suprafața corporală a pacientului.

Luând în considerație frecvența enumerării diametrelor aortice care au un rol central în cadrul cercetării, am folosit codificarea acestora: diametrul inelului valvular – I, diametrul sinusului Valsalva – II, diametrul joncțiunii sinotubulare – III, diametrul aortei ascendente – IV, diametrul arcului aortic – V, diametrul aortei descendente – VI.

Copii care au prezentat modificări ale diametrelor aortice, în special cei cu CAo, cei care au avut divergențe în diagnostic, cei care au prezentat risc de dezvoltare a unei complicații manifestată prin dinamică negativă în pofida tratamentului aplicat, copii care necesitau terapie de reparare endovasculară a aortei sau erau preconizați pentru tratament prin chirurgie deschisă au fost supuși examenului de angio-TC, care a oferit posibilitatea de a măsura cu exactitate diametrele respective, cu stabilirea unei anatomii clare a aortei la copiii cu AoC. Investigarea a fost efectuată cu tomograful computerizat de tip *Toshiba Aquilion Prime 80 slices*. A fost selectat regimul angiografic, faza arterială și cea venoasă, iar ca substanță de contrast a fost utilizată soluția *Ultravist*. Secțiunile tomografice în regimurile pulmonar și mediastinal au pus în evidență dimensiunile aortei extracardiace cu măsurări precise: diametrul sinusului aortal, cel al joncțiunii sinotubulare, al aortei ascendente, arcul aortic proximal și aorta descendentă (Figura 13).

Limitare: diametrul inelului valvular nu a fost apreciat în cadrul angiografiei prin TC, deoarece formațiunile intracardiace au o vizibilitate redusă [38, 189].

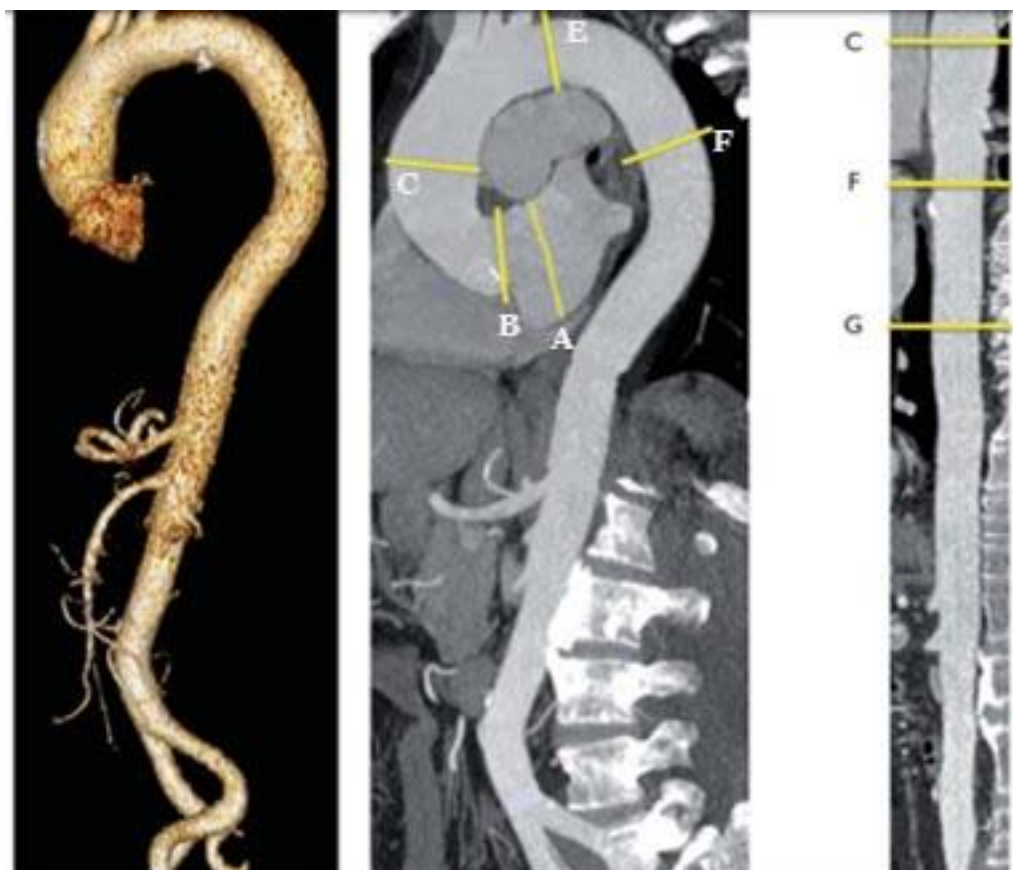


Figura 13. Aorta toracică și cea abdominală în reconstrucție tridimensională (imaginea laterală stângă), reconstrucție multiplanară parasagitală, de-a lungul liniei mediane (centru-stânga), reconstrucție multiplanară parasagitală, diametrele aortice: (A) sinusul Valsalva; (B) joncțiunea sinotubulară; (C) aorta ascendentă; (E) arcul aortic mijlociu (transvers); (F) aorta descendentă proximală (la aproximativ 2 cm distal de artera subclaviculară stângă) [imagine pusă la dispoziție de F. Nensa, Institutul de Radiologie Diagnostică și Intervențională, Essen]

Determinarea geometriei aortice a fost efectuată conform protocolului de lucru în efectuarea angiografiei prin TC a aortei în cadrul Departamentului *Imagistică și Radiologie* al IMSP IM și C.

2.5. Metodele de evaluare statistică a rezultatelor obținute

Cercetarea științifică dată este un studiu analitic, observațional, de cohortă, în cadrul căruia au fost utilizate mai multe metode statistice: istorică, comparativă, biostatistică, observațională, matematică [168].

Analiza statistică a rezultatelor obținute a fost efectuată prin mai multe metode de apreciere a veridicității: criteriul de corespundere χ^2 , criteriul U-Fisher, criteriul t-Student de comparare a valorilor medii, analiza corelativă, Odds Ratio (OR), analiza discriminantă, analiza regresiei logistice.

Pentru determinarea coeficientului de încredere t-Student s-au calculat valorile medii aritmetice (M), ale erorii medii a mediei aritmetice (m) și ale sumei devierilor pătrate. *Odds Ratio* este raportul între cota de îmbolnăviri la cei expuși și cota de îmbolnăviri la cei neexpuși. Cota de îmbolnăviri la cei expuși este raportul dintre numărul celor expuși la care boala este prezentă și numărul celor expuși la care boala este absent. Cota de îmbolnăviri la cei neexpuși este raportul dintre numărul celor neexpuși la care boala este prezentă și numărul celor neexpuși la care boala este absentă.

Analiza discriminantă a fost folosită în scopul de a prezice o variabilă calitativă prin intermediul predictorilor în general numerici. Metoda de analiză discriminantă - parte componentă a teoriei cunoașterii, permite a formula reguli decisive prin analiza retrospectivă. Aceasta metodă constă în alinierea tuturor variabilelor în 2 sau mai multe rânduri. Logica analizei discriminante „pas cu pas” este următoarea: se determină variabila pentru care valorile medii în cele 2 rânduri sunt „maxim diferite”, la fiecare pas al procedurii de mai departe se determină variabila din numărul celor rămase pentru care valorile medii a repartizărilor convenționale în 2 populații sunt „cele mai diverse” și aceea se include în mulțimea căutată. Procesul se finisează atunci când nici una din variabilele rămase nu are un aport important pentru diversificarea acestor 2 populații.

Regresia logistică modelează relația dintre o mulțime de variabile independente (categoriale, continue) și o variabilă dependentă dihotomică (nominală, binară). O astfel de variabilă dependentă apare, de regulă, atunci când reprezintă apartenența la două clase, categorii – prezență/absență, da/nu etc. Ecuația de regresie obținută, de un tip diferit de celelalte regresii discutate, oferă informații despre: importanța variabilelor în diferențierea claselor sau clasificarea unei observații într-o clasă.

Pentru a analiza și a determina unele legități, conform datelor obținute am folosit ca metode de analiză:

1. Calcularea indicatorilor:

- Funcția de măsurare ne-a permis acumularea datelor primare.
- Funcția de comparare a fost utilizată pentru stabilirea modificărilor intervenite între cele două loturi.
- Funcția de analiză ne-a permis să stabilim relații între unele valori dependente sau independente.
- Funcția de sinteză ne-a permis utilizarea valorilor medii.

2. Aprecierea pragului de semnificație ”p,, și testul de semnificație ”t” pentru determinarea veridicității rezultatelor.

3. Interacțiunea dintre doi parametri cantitativi diferiți a fost studiată prin calculul coeficientului de corelație Pearson (r). Corelare directă a fost considerată valoarea pozitivă a coeficientului de corelare „ r ”, iar corelare indirectă – valoarea negativă a acestui coeficient. Coeficientul de corelare a fost considerat slab la valoarea $<0,3$, mediu – la $0,3-0,7$ și puternic la $>0,7-1,0$ [177].

Prelucrarea statistică a fost realizată utilizând programul SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiunea 20.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-PARACLINICE LA COPIII CU AORTOPATII CONGENITALE

3.1. Studiul profilului demografic, anamnestice și clinic al copiilor cu aortopatii congenitale

Pentru aprecierea particularităților clinico-paraclinice la copiii cu AoC a fost efectuat un studiu în care au fost incluși 150 de pacienți eligibili cu AoC (criteriu implicit), cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei.

Analiza repartizării participanților în studiu conform grupelor de vârstă. În cercetare au fost incluși copii cu vârsta în intervalul între 1 lună până la 17 ani 11 luni și 29 de zile (vârsta medie = $110 \pm 5,19$ luni sau 9,2 ani). Lotul I a fost constituit din 89 de copii (59,3%), dintre care 18 (20,2%) cu vârsta ≤ 1 an (≤ 12 luni), 11 (12,4%) cu vârsta în intervalul de 1–5 ani (12–60 luni), 29 (32,6%) cu vârsta între 5 și 12 ani (60–144 luni) și 31 (34,8%) cu vârsta >12 ani. Lotul II a fost format din 61 (40,6%) de copii, dintre care unul (1,6%) cu vârsta mai mică de ≤ 1 an (≤ 12 luni), 10 (16,4%) cu vârsta între 1 și 5 ani (12–60 luni), 26 (42,6%) de 5–12 ani (60–144 luni) și 24 (39,6%) mai mari de 12 ani ($\chi^2 = 11,48$; $p < 0,01$).

Conform datelor prezentate în Tabelul 4, se observă o prezență a AoC cu schimbări de diametru la nivelul aortei (scor $Z > 2DS$) la subiecții cu vârsta ≤ 1 an (≤ 12 luni) în 20,2% cazuri, confirmând posibilitatea de instalare a complicațiilor de tip expansiv (dilatare, disecție, ruptură de aortă) de la vârste fragede.

Tabelul 4. Repartizarea copiilor cu AoC pe grupe de vârstă

Grupe de vârstă (luni)	Lotul I		Lotul II		Total	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
≤ 12	18	20,2	1	1,6	19	12,7
13-60	11	12,4	10	16,4	21	14,0
61-144	29	32,6	26	42,6	55	36,7
>144	31	34,8	24	39,3	55	36,7
Total	89	100,0	61	100,0	150	100,0

$$\chi^2 = 11,48; p < 0,01$$

Notă: Valorile sunt prezentate ca valoare absolută (procent) pentru datele categoriale. Valorile " χ^2 , p " apreciate între lotul I și II.

Studiul repartizării subiecților studiați după sexe. În cercetarea efectuată, din cei 150 de copii cu AoC, 110 (73,3%) au fost de sex masculin și doar 40 (26,7%) de sex feminin. Lotul I a fost constituit din 62 (69,7%) de băieți și 27 (30,3%) de fetițe, iar lotul II – din 48 (78,7%) de băieți și 13 (21,3%) fetițe ($p > 0,05$), (Tabelul 6). Repartizarea sexului în toate cele patru grupe de vârstă din studiu a fost: I grupă (≤ 12 luni) a fost constituită din 13 (11,8%) băieți și 6 (15,9%) fete, a II-a grupă (13-60 luni) – din 14 (12,7%) băieți și 7 (17,5%) fete, a III-a grupă

(61-144 luni) – din 42 (38,2%) băieți și 13 (32,5%) fete, iar a IV-a grupă (>144 luni) a fost formată din 41 (37,3%) băieți și 14 (35%) fetițe (fără diferență statistică; $p>0,05$), (Tabelul 5).

Date de predominanță a sexului masculin sunt expuse și în literatura de specialitate, respectiv AoC au o prevalență mai mare la copiii de sex masculin versus cel feminin cu un raport de 2:1 [157, 158], în cazul cercetării noastre după grupele de vârstă ele nu diferă statistic.

Tabelul 5. Repartizarea participanților în studiu după sexe în grupele de vârstă

Grupele de vârstă (luni)	Total		Sexul			
	N	%	Băieți		Fete	
			N	%	N	%
≤12 luni	19	12,7	13	11,8	6	15,0
13-60 luni	21	14,0	14	12,7	7	17,5
61-144 luni	55	36,7	42	38,2	13	32,5
>144 luni	55	36,7	41	37,3	14	35,0
Total	150	100,0	110	100,0	40	100,0
$\chi^2=1,01; p>0,05$						

Notă: Valorile sunt prezentate ca valoare absolută (procent) pentru datele categoriale, " χ^2, p " apreciate între numărul de "băieți și fete" pe grupe de vârste.

Analiza repartizării participanților în studiu conform mediului de proveniență. În studiu a fost înregistrată o prevalență a copiilor din mediul rural versus cel urban, aceeași legitate fiind păstrată și în loturile de cercetare, respectiv 74 (83,1%) de copii din lotul I și 51 (83,6%) din lotul II au fost din zona rurală vs 15 (16,9%) și 10 (16,4%) copii de proveniență urbană ($\chi^2=0,006; p>0,05$), (Tabelul 6).

Studiul repartizării subiecților incluși în cercetare conform tipului de AoC. La copiii înrolați în cercetare au fost stabilite următoarele AoC: SAo a fost înregistrată la 57 (38,0%) de copii, CAo a fost prezentă la 48 (32,0%), VAB a fost atestată la 39 (26,0%) de subiecți, iar sindroame genetice care implică afectarea aortei – la 6 (4,0%) participanți ($p>0,05$).

Tabelul 6. Particularitățile generale ale copiilor cu AoC din lotul de studiu

Parametrii evaluați		Eșantionul				Total		χ^2	p
		Lotul I		Lotul II		N	%		
		N	%	N	%				
Apartenența de sex pe loturi	băieți	62	69,7	48	78,7	110	73,3	1,5	>0,05
	fete	27	30,3	13	21,3	40	26,7		
	total	89	100,0	61	100,0	150	100,0		
Proveniența rezidențială	rural	74	83,1	51	83,6	125	83,3	0,0	>0,05
	urban	15	16,9	10	16,4	25	16,7		
	total	89	100,0	61	100,0	150	100,0		

Notă: Valorile sunt prezentate ca valoare absolută (procent) pentru parametrii evaluați.

Valorile " χ^2 , p" apreciate între lotul I și II.

Analiza tipului aortopatiei congenitale în funcție de prezența/absența schimbărilor de diametru la nivelul aortei.

SAo s-a întâlnit cu o frecvență de 38,2% cazuri în lotul I versus 37,7% cazuri în lotul II ($p>0,05$).

CAo s-a înregistrat cu o frecvență de 33,7% cazuri în lotul de bază versus 29,5% cazuri în lotul de control ($p>0,05$).

VAB s-a întâlnit cu o frecvență de 23,6% cazuri în lotul I versus 29,5% în lotul II ($p>0,05$).

Sindroamele genetice cu afectarea aortei s-au înregistrat cu o frecvență de 4,5% cazuri în lotul de bază versus 3,3% cazuri în cel de control ($p>0,05$).

Rezultatele sunt prezentate în Figura 14.

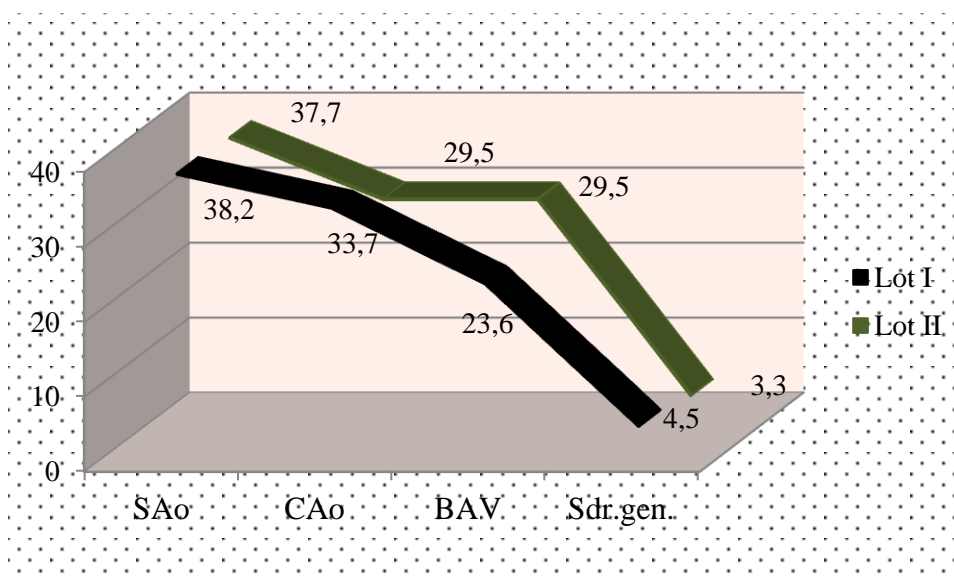


Figura 14. Tipul de aortopatii congenitale la copiii din studiu în funcție de prezența/absența schimbărilor de diametru la nivelul aortei

Notă: SAo-stenoză de aortă; CAo-coarctăție de aortă; VAB-valva aortică bicuspidă; Sdr. gen.-sindroame genetice; $p>0,05$;

Analiza unor elemente ale anamnezei copiilor luați în cercetare. Studiarea anamnezei a fost orientată spre identificarea unor factori de risc ce ar putea conduce la dezvoltarea complicațiilor la copiii cu AoC (Tabelul 7).

Tabelul 7. Caracteristica unor parametri clinico-anamnestici la copiii cu AoC

Variabilele / Rs		Eșantionul				Total		χ^2	p
		Lotul I		Lotul II		N	%		
		N	%	N	%				
Masă mică la naștere	Nu	51	57,3	43	70,5	94	62,7	2,69	>0,05
	Da	38	42,7	18	29,5	56	37,3		
	Total	89	100,0	61	100,0	150	100,0		
Alte MCC	Nu	85	95,5	53	86,9	138	92,0	3,65	>0,05
	Da	4	4,5	8	13,1	12	8,0		
	Total	89	100,0	61	100,0	150	100,0		
Prezența AoC la rudele de gradele I-II	Nu	59	66,3	39	63,9	98	65,3	0,09	<0,05
	Da	30	33,7	22	36,1	52	34,7		
	Total	89	100,0	61	100,0	150	100,0		

Notă: Valorile sunt prezentate ca valoare absolută (procent) pentru parametrii evaluați.

Valorile " χ^2 , p" apreciate între lotul I și II; MCC- malformație cardiacă congenitală; AoC- aortopatie congenitală

În funcție de greutatea la naștere, loturile de studii au prezentat cifre apropiate ceea ce înseamnă că acest parametru nu are o valoare importantă în cadrul unei complicații a AoC la copii. Astfel, în lotul I (89 de copii) aceasta a constituit $3292,03 \pm 48,58$ g, iar în lotul II (61 de copii) – $3172 \pm 65,09$ g, $p > 0,05$. Dintre aceștia *masă mică la naștere* în lotul I au prezentat 38 (42,7%) din 89 de copii (media = $3,200 \pm 48,58$ kg, 104%), iar în lotul II – 18 (29,5%) din 61 de subiecți (media = $3,172 \pm 65,09$ kg, 100%, $p > 0,05$), acesta fiind încă unul dintre criteriile anamnestice care nu au prezentat valoare statistică semnificativă între cele două loturi studiate.

Prezența altor malformații congenitale a fost determinată la doar 4 (4,5%) versus 85 (95,55%) copiii din lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei și la 8 (13,15) vs 53 (86,9%) de participanți din lotul fără schimbări de diametru la nivelul aortei ($p > 0,05$).

Prezența AoC la rudele de gradele I-II în lotul de bază a fost atestată la 30 (33,7%) de copii versus 59 (66,3%), iar în lotul de control – la 22 (36,1%) vs 39 (63,9%) de subiecți ($p < 0,05$).

Vârsta stabilirii diagnosticului de AoC. Acest diagnostic a fost stabilit la $43,29 \pm 6,28$ luni (3,5 ani) în lotul I și la $29,5 \pm 6,59$ luni (2,5 ani) în lotul II ($p < 0,05$).

Vârsta efectuării intervenției chirurgicale pe cord (unul dintre factorii de risc în dezvoltarea complicațiilor AoC) în ambele loturi a fost aproximativ aceeași, respectiv $40,85 \pm 9,7$

luni (3,3 ani) în primul lot și 41,96±6,56 luni (3,4 ani) în al doilea lot (fără diferențe statistice, $p>0,05$), (Tabelul 8).

Tabelul 8. Caracteristica loturilor de studiu în funcție de vârsta copiilor cu AoC la stabilirea diagnosticului și la efectuarea intervenției chirurgicale pe cord (media ± deviația standard)

Parametrii evaluați	Eșantionul				p
	Lotul I		Lotul II		
	N	M	N	M	
Vârsta copiilor la stabilirea diagnosticului de AoC (luni)	89	43,29±6,29, 105%	61	29,5±6,59, 100%	<0,05
Vârsta copiilor la efectuarea intervenției chirurgicale pe cord (luni)	35	40,86±9,70, 97%	27	41,96±6,56, 100%	>0,05

Notă: Valorile " p " apreciate între lotul I și II; AoC-aortopatie congenitală

Vârsta copiilor la efectuarea intervenției chirurgicale pe cord. În lotul de bază au suportat intervenție pe cord 35 (39,3%) copii cu vârsta medie 40,86±9,70, 97 (luni) versus 54 (60,7%) de copii care nu au fost supuși intervenției pe cord. În lotul de control – 27 (44,3%) copii după intervenție pe cord au avut vârsta medie de 41,96±6,56 (luni) vs 34 (55,7%) de subiecți fără intervenție, ($p>0,05$). Deși datele din literatură relatează că prezența dilatărilor aortice secundare, (după efectuarea corecției chirurgicale a AoC) au o incidență crescută și necesită o monitorizarea clinico-paraclinică a acestor subiecți pe tot parcursul vieții, în cadrul studiului nostru nu am obținut date veridice statistic similare cu această ipoteză. (Figura 15), [47].

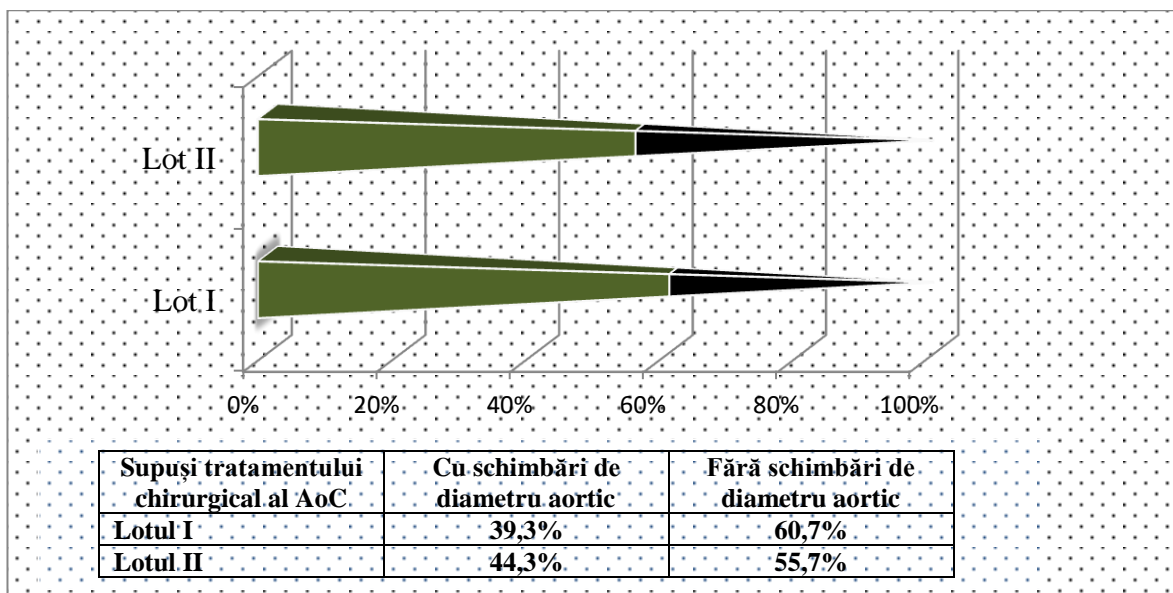


Figura 15. Structura subiecților cu aortopatie congenitală în funcție de prezența/absența schimbărilor de diametru aortic, supuși tratamentului chirurgical

Notă. Valorile $\chi^2=0,36$; $p>0,05$, apreciate între lotul I și II.

Terapia medicamentoasă utilizată. Studiarea preparatelor medicamentoase deja administrate copiilor cu AoC incluși în cercetare a fost luată în considerație, fiind evaluată implementarea recomandărilor ghidurilor și ale studiilor referitoare la tratamentul de prevenire/stopare a complicațiilor prin utilizarea grupelor de preparate din clasa betablocantelor (BB), IECA, IA, simptomatice, prezentând o prevalență diferită. IECA au fost prezenți în schema de tratament la 45 (50,6%) copii cu AoC și complicații vs 27 (44,3%) cu AoC fără complicații, BB au fost administrate la 22 (24,7%) subiecți din lotul de bază vs 16 (26,2%) din lotul control, IA au fost înregistrați în schema de tratament la 5 (5,6%) pacienți din lotul I vs 3 (4,9%) din lotul II, iar simptomaticele au fost administrate la 17 (19,1%) copii din lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei vs 14 (23,0%) din cei din lotul fără schimbări de diametru la nivelul aortei ($\chi^2=2,08$; $p>0,05$; tabelul 9).

Tabelul 9. Analiza preparatele medicamentoase utilizate de copiii cu aortopatie congenitală

Variabile		Total		Eșantion				χ^2	p
		N	%	Lotul I		Lotul II			
				N	%	N	%		
Medicamente	IECA	72	48,0	45	50,6	27	44,3	2,08	>0,05
	Betablocante	38	25,3	22	24,7	16	26,2		
	Inhibitorii aldosteronului	8	5,3	5	5,6	3	4,9		
	Simptomatice	31	20,7	17	19,1	14	23,0		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		

Notă: IECA-inhibitorii enzimei de conversie a angiotenzinei

Spectrul manifestărilor clinice. În ambele loturi, participanții au prezentat acuze ce se încadrează în clinica unei AoC (Tabelul 10). Tahipneea a fost înregistrată la 54 (60,7%) copii din lotul I și la 41 (67,2%) din lotul II. Stări presincopeale (cu specificitate înaltă în cazul AoC) au acuzat 6 (6,7%) copii din lotul de bază și 9 (14,8%) din lotul de control. Sincopele au fost notate la 2 (2,2%) copiii cu AoC cu modificări de diametru aortic și la 4 (6,6%) fără modificări de diametru aortic.

Tabelul 10. Studiul manifestărilor clinice prezentate la evaluarea copiilor cu AoC

Variabilele	Rs	Total		Eșantionul				χ^2	p
		N	%	Lot I		Lot II			
				N	%	N	%		
Tahipnee	Nu	55	36,7	35	39,3	20	32,8	0,67	>0,05
	Da	95	63,3	54	60,7	41	67,2		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Stări presincopeale	Nu	135	90,0	83	93,3	52	85,2	2,58	>0,05
	Da	15	10,0	6	6,7	9	14,8		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Sincope	Nu	144	96,0	87	97,8	57	93,4	1,75	>0,05
	Da	6	4,0	2	2,2	4	6,6		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Dureri toracice	Nu	73	48,7	45	50,6	28	45,9	0,31	>0,05
	Da	77	51,3	44	49,4	33	54,1		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Fatigabilitate	Nu	73	48,7	47	52,8	26	42,6	1,5	>0,05
	Da	77	51,3	42	47,2	35	57,4		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		

Notă: Valorile sunt prezentate ca valoare absolută (procent) pentru parametrii evaluați.

Valorile " χ^2 , p" apreciate între lotul I și II;

Durerea precordială a fost prezentă la 44 (49,4%) subiecți ai lotului I versus 33 (54,1%) ai lotului II. Fatigabilitatea a fost constatată la 42 (47,2%) copii din lotul de bază vs 35 (57,4%) din lotul de control ($p > 0,05$). Analizând acuzele în funcție de lot, am observat că, indiferent de prezența/absența schimbărilor de diametru la nivelul aortei, copiii au prezentat aceeași paletă simptomatică, fără diferențe statistice.

Studiul unor parametri antropometrici. Având în vedere faptul că diametrele aortice la copii sunt apreciate în raport cu aria suprafeței corporale (ASC) și sunt calculate în baza înălțimii (h) și greutății corporale (gr.), s-a considerat oportun de a fi evaluate valorile acestora în cadrul grupelor de vârstă formate în studiu.

Valorile medii ale parametrilor antropometrici au fost calculați prin intermediul scorurilor Z (DS) din cadrul aplicațiilor: "WHO anthro (0-60 luni) și WHO anthro plus (5-19 ani)". Participanții din cadrul lotului de cercetare au avut valoarea medie a scorului Z (DS) $-1,59 \pm 0,05$ versus $1,9 \pm 0,04$, $p < 0,01$ în ceea ce privește înălțimea copiilor. Parametrul de greutate a

înregistrat: $0,9 \pm 0,06$, lot I, versus $2,77 \pm 0,17$, în lotul II, $p < 0,01$. Evaluând acești parametri observăm că lotul cu diametre aortice modificate în creștere prezintă o reținere în dezvoltarea fizică comparativ cu cei din lotul II. Însă examinarea acestor loturi prin prisma ariei suprafeței corporale a demonstrat că loturile totuși sunt comparabile și nu prezintă o diferență statistică veridică (lot I- $0,9 \pm 0,02 \text{ m}^2$, versus lot II $1,4 \pm 0,02 \text{ m}^2$), $p > 0,05$ (Tabelul 11). ASC este parametrul antropometric mai recomandat în studii pe eșantioane pediatrice decât cel de înălțime și greutate.

Tabelul 11. Parametrii antropometrici de interes la copiii cu aortopatii congenitale

Parametri antropometrici	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		P
	N	M \pm m	N	M \pm m	
Înălțimea Scor Z (DS)	89	-1,59 \pm 0,05	61	1,9 \pm 0,04	<0,01
Greutatea Scor Z (DS)	89	0,9 \pm 0,06	61	2,77 \pm 0,17	<0,01
ASC (m ²)	89	0,9 \pm 0,02	61	1,4 \pm 0,02	>0,05

Notă., ASC-aria suprafeței corporale; DS-deviație standart;

Studiul unor parametri hemodinamici și respiratori

Evaluarea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) și a frecvenței respiratorii (FR) la copiii cu AoC. Evaluarea unor parametri hemodinamici și respiratori la copiii luați în studiu a demonstrat că FR și FCC au avut valori mai mari în lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei versus lotul fără schimbări de diametru aortic (FR: $29,81 \pm 3,49$ vs $22,44 \pm 0,33$, $p < 0,05$; FCC: $100,24 \pm 2,59$ vs $90,29 \pm 2,12$, $p < 0,01$), (Tabelul 12).

Tabelul 12. Valorile frecvenței respiratorii și a contracțiilor cardiace ale copiilor cu AoC, în funcție de loturile de studiu

Parametrul	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		P
	N	Mm	N	Mm	
FR _{rmin}	89	29,80 \pm 3,49, 133%*	61	22,44 \pm 0,32, 100%	<0,05
FCC _{bpm}	89	100,24 \pm 2,59, 111%**	61	90,29 \pm 2,12, 100%	<0,01

Notă. Veridicitatea diferențelor comparativ cu lotul-martor: * – <0,05; ** – <0,01.. FR-frecvența respiratorie (r/min-respirații pe minut); FCC- frecvența contracțiilor cardiace, (bpm-bătăi pe minut);

Tensiunea arterială, un alt parametru hemodinamic cu impact în fiziopatologia mecanismului expansiv cercetat la copiii cu AoC și găsit în literatură ca și factor de risc în unele complicații ale AoC la copii așa ca anevrismele aortice a fost evaluat pe loturile puse în cercetare și au prezentat următoarele valori: TAs medie exprimată în media Scorului Z (DS) / centile

din lotul I a constituit - $1,37 \pm 0,18 / 91\%$ versus lot II $0,82 \pm 0,16 / 79\%$, ($p < 0,05$). TAd nu a prezentat valoare statistică doar tendință și anume în lotul I: $1,12 \pm 0,15 / 87\%$ versus lotul II $0,95 \pm 0,13 / 83\%$, $p > 0,05$, (Tabelul 13).

Tabelul 13. **Valorile tensiunii arteriale medii la copiii cu aortopatii congenitale**

Parametrul	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		p
	N	M, Scor Z (DS)/percentile	N	M, Scor Z (DS)/percentile	
TAs medie (mm/Hg)	89	$1,37 \pm 0,18 / 91\%$	61	$0,82 \pm 0,16 / 79\%$	<0,05
TAd medie (mm/Hg)	89	$1,12 \pm 0,15 / 87\%$	61	$0,95 \pm 0,13 / 83\%$	>0,05

Notă: TAs-tensiunea arterială sistolică; TAd-tensiunea arterială diastolică; Veridicitatea statistică (p) a fost apreciată între loturi conform mediei \pm deviație standard / percentile pentru datele numerice conform parametrilor scorului Z pentru TA.

Evaluarea saturației în oxigen (test neinvaziv). S-a efectuat măsurarea saturației în oxigen a hemoglobinei în sângele arterial la toți copiii incluși în studiu (test-screening în MCC) atât la nivelul membrelor superioare, cât și la cel al membrelor inferioare. S-a stabilit că concentrația de oxigen din sângele periferic în membrele superioare nu a prezentat o diferență statistică între loturi, constituind respectiv $96,75 \pm 0,36\%$ (mâna dreaptă) și $96,71 \pm 0,35\%$ (mâna stângă) versus $97,19 \pm 0,71\%$ (mâna dreaptă) și $97,36 \pm 0,13\%$ (mâna stângă), $p > 0,05$, iar în membrele inferioare au fost înregistrate valori mai mici decât cele admisibile, precum și o diferență statistică între loturi, alcătuită respectiv $95,78 \pm 0,42\%$ și $95,98 \pm 0,39\%$ (piciorul drept) vs $97,19 \pm 0,16\%$ și $97,13 \pm 0,18\%$ (piciorul stâng), $p < 0,01$. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 14. Cert e faptul că vom avea diferențe de saturație în cazul copiilor cu CAO ductodependente la vârsta de sugar sau nou-născut, pe când la celelalte tipuri de aortopatii congenitale testul saturației cu oxigen este nesemnificativ.

Tabelul 14. **Saturația în oxigen la copiii cu AoC, exprimată procentual**

Parametrii	Eșantion				P
	Lot I		Lot II		
	N	M	N	M	
SPO ₂ md	89	$96,75 \pm 0,36, 100\%$	61	$97,19 \pm 0,17, 100\%$	>0,05
SPO ₂ ms	89	$96,70 \pm 0,34, 99\%$	61	$97,36 \pm 0,12, 100\%$	>0,05
SPO ₂ pd	89	$95,77 \pm 0,41, 98\%$	61	$97,19 \pm 0,16, 100\%$	<0,01
SPO ₂ ps	89	$95,98 \pm 0,39, 99\%$	61	$97,13 \pm 0,18, 100\%$	<0,01

Notă: SPO₂ md-saturația periferică cu oxigen a mâinii drepte; SPO₂ ms-saturația periferică cu oxigen a mâinii stângi; SPO₂ pd-saturația periferică cu oxigen a piciorului drept; SPO₂ ps-saturația periferică cu oxigen a piciorului stâng;

3.2. Particularitățile paraclinice (parametrii de laborator, radiologici, electrocardiografici) la copiii cu aortopatii congenitale

Analiza unor parametri biochimici. Copiii înrolați în cercetare au fost evaluați și prin prisma unor indici de laborator recomandați de PCN în MCC obstructive la copii. Având în vedere faptul că subiecții incluși în studiu sunt cu MCC de tip obstructiv valvulo-vascular, am analizat valorile și corelațiile unor parametri mai specifici unei MCC din cadrul celor biochimici (ALAT, ASAT, CK-MB, LDH). Nu au fost înregistrate diferențe statistice ale valorilor indicatorilor menționați în loturile de cercetare ($p > 0,05$), (tabelul 15).

Analiza corelațională a parametrilor biochimici cu alți indicatori clinco-paraclinici la copiii cu aortopatii congenitale și schimbări de diametru la nivelul aortei.

Studiul coeficientului de corelație a parametrilor biochimici cu alți indicatori clinco-paraclinici, diametrele aortice (codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV)– I, II, III, IV;

Tabelul 15. Studiul parametrilor biochimici la copiii cu aortopatii congenitale pe loturi

Parametrii evaluați	Eșantion				p
	Lotul I		Lotul II		
	N	M	N	M	
ALAT (U/l)	89	19,76±1,21, 101%	61	19,48±1,10, 100%	>0,05
ASAT (U/l)	89	27,87±1,22, 102%	61	27,22±1,49, 100%	>0,05
CK-MB (U/l)	89	36,06±1,90, 99%	61	36,53±2,32, 100%	>0,05
LDH (U/l)	89	401,33±15,29, 102%	61	393,32±16,62, 100%	>0,05

Notă: ALAT- alaninaaminotransferaza; ASAT- aspartataminotransferaza; CK-MB- creatinin-kinaza fracția MB; LDH-lactatdehidrogenaza; U/l-unități internaționale;

Parametrii și markerii leziunii miocardului (ALAT, ASAT, CK-MB, LDH) cercetați au prezentat următoarele corelații: ALAT-ul – un coeficient de corelație pozitiv de intensitate moderată cu toți indicatorii enumerați (diametrele Ao: $r=0,33^{**}$, $r=0,44^{**}$, $r=0,41^{**}$, $r=0,37^{**}$, ASC= $0,38^{**}$, FEVS= $0,35^{**}$), ($p < 0,01$); ASAT-ul – un coeficient de corelație pozitiv de intensitate puternică cu diametrele aortice ($r=0,64^{**}$, $r=0,69^{**}$, $r=0,44^{**}$, excepție diametrul III, $r=0,26$) și ASC ($r=0,71^{**}$), FEVS ($r=0,58^{**}$) $p < 0,01$; CK-MB – o corelare directă de intensitate medie cu diametrele aortice ($r=0,41^{**}$, $r=0,47^{**}$, $r=0,42^{**}$, excepție diametrul IV ($r=0,16$)), ASC ($r=0,55^{**}$), și FEVS ($r=0,63^{**}$), $p < 0,01$; LDH (marker cu specificitate înaltă în cadrul unei MCC) – o corelație pozitivă de intensitate medie doar cu parametrii antropometrici ($r=0,45^{**}$, $r_p < 0,05$), (tabelul 16).

Tabelul 16. **Analiza corelațională a parametrilor biochimici cu alți indicatori clinico-paraclinici din cadrul lotului de cercetare**

Parametrii	ALAT	ASAT	CK-MB	LDH
I	0,33**	0,64**	0,41**	0,23
II	0,44**	0,69**	0,47**	0,15
III	0,41**	0,26	0,42**	0,21
IV	0,37**	0,44**	0,16	0,18
ASC (m ²)	0,38**	0,71**	0,55**	0,45**
FEVS (%)	-0,35**	-0,58**	-0,63**	-0,12
p	p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01

Notă: I-diametrul inelului valvular aortic; II-diametrul sinusului Valsalva; III-diametrul joncțiunii sinotubulare; IV-diametrul aortei ascendente; ASC-aria suprafeței corporale; FEVS-fracția de ejecție a ventriculului stâng;

Evaluarea manifestărilor la examenul radiologic. Radiografia cutiei toracice poate fi utilizată pentru a detecta patologiele aortice prin stabilirea prezenței modificărilor conturului și/sau ale dimensiunilor, cu confirmarea/infirmarea prezenței prin investigații imagistice suplimentare.

Conform rezultatelor obținute în studiul efectuat, la examenul radiologic, date de majorare a dimensiunilor VS au fost înregistrate la 29 (32,6%) de copii din lotul de bază și la 14 (23,0%) din lotul de control; proeminarea butonului aortic a fost înregistrată la 49 (55,1%) subiecți din lotul cu schimbări în creștere de diametru la nivelul aortei și la 34 (55,7) din lotul fără schimbări de diametru aortic; sporirea hilurilor pulmonare a fost depistată la 10 (11,4%) copii din lotul de bază și la 4 (6,6%) din cel de control, ($p>0,05$; tabelul 17).

Tabelul 17. **Parametrii clișeului radiologic evaluați la copiii cu AoC**

Variabilele	Rs	Total		Eșantion				χ^2	P
		N	%	Lotul I		Lotul II			
				N	%	N	%		
Majorarea VS	Nu	107	71,3	60	67,4	47	77,0	1,64	>0,05
	Da	43	28,7	29	32,6	14	23,0		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Proeminarea butonului aortic	Nu	67	44,7	40	44,9	27	44,3	0,007	>0,05
	Da	83	55,3	49	55,1	34	55,7		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Majorarea hilurilor pulmonare	Nu	135	90,6	78	88,6	57	93,4	0,97	>0,05
	Da	14	9,4	10	11,4	4	6,6		
	Total	149	100,0	88	100,0	61	100,0		

Notă: VS-ventricul stâng; AD-atriul drept;

Indicele cardiotoracic (ICT) a fost apreciat la toți reprezentanții studiului și au prezentat valoare mai mare în lotul I vs lotul II ($0,53 \pm 0,014$ vs $0,49 \pm 0,006$, $p < 0,05$; tabelul 18).

Tabelul 18. Valoarea indicelui cardiotoracic la copiii cu AoC pe loturi

Parametrul	Total		Eșantion				P
	N	M	Lotul I		Lotul II		
			N	M	N	M	
ICT	150	$0,51 \pm 0,09$	89	$0,53 \pm 0,014$, 108%	61	$0,49 \pm 0,06$, 100%	<0,05

Notă: ICT-indice cardiotoracic

Analiza variabilității parametrilor electrocardiografici. A fost determinată prezența tulburărilor de ritm și de conducere, fiind identificată hipertrofia ventriculului stâng (HVS) la copiii din loturile incluse în cercetare. Tulburări de ritm și de conducere au fost înregistrate la 30 (33,7%) de copii din lotul de bază și la 27 (44,3%) din lotul de control ($p > 0,05$). HVS a fost prezentă la 17 (19,1%) copii din cei cu AoC cu modificări expansive de diametru aortic și la 9 (14,8%) din cei fără modificări expansive de diametru aortic ($p > 0,05$). Conform rezultatelor obținute în studiul realizat, ECG în 12 derivații standard, fiind o metodă cu sensibilitate scăzută, nu poate fi utilizată pentru stabilirea diagnosticului viciului cardiac și/sau a complicațiilor la acești pacienți (tabelul 19).

Tabelul 19. Parametrii electrocardiografici evaluați la copii cu aortopatii congenitale

Variabilele	Rs	Total		Eșantion				χ^2	p
		N	%	Lotul I		Lotul II			
				N	%	N	%		
ECG cu modificări	Absentă	67	44,7	42	47,2	25	41,0	0,56	>0,05
	Prezentă	83	55,3	47	52,8	36	59,0		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Axa electrică	Normală	126	84,0	72	80,9	54	88,5	3,74	>0,05
	Deviere stânga	10	6,7	8	9,0	2	3,3		
	Deviere dreapta	8	5,3	4	4,5	4	6,6		
	Tip S I, II, III	6	4,0	5	5,6	1	1,6		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Hipertrofia VS	Absentă	124	82,7	72	80,9	52	85,2	0,47	>0,05
	Prezentă	26	17,3	17	19,1	9	14,8		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		
Tulburare de ritm cardiac / de conducere	Absentă	93	62,0	59	66,3	34	55,7	1,711	>0,05
	Prezentă	57	38,0	30	33,7	27	44,3		
	Total	150	100,0	89	100,0	61	100,0		

Notă: ECG-electrocardiograma; VS-ventricul stâng;

Analiza unor parametri ecocardiografici specifici funcției sistolice și celei diastolice a ventriculului stâng

Evaluarea funcției sistolice a VS. Nu a fost depistată o scădere a funcției sistolice a VS în loturile studiate (FEVS: lotul I – 70,39±0,60% vs lotul II – 71,46±0,70%; $p>0,05$, FSVS: lotul I – 40,89±1,36% vs lotul II – 40,0±1,79%; $p>0,05$; tabelul 20). Funcția diastolică a VS nu a fost evaluată la copiii incluși în cercetare.

Tabelul 20. Evaluarea funcției sistolice (FEVS și FSVS) la copiii cu aortopatii congenitale

Variabilele	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		p
	N	M	N	M	
FEVS (%)	89	70,39±0,59, 99%	61	71,45±0,71, 100%	>0,05
FSVS (%)	89	40,89±1,36, 102%	61	40,00±1,79, 100%	>0,05

Notă: FEVS-fracția de ejeție a ventriculului stâng; FSVS-Fracția scurtată a ventriculului stâng;

Studiul insuficiențelor valvulare la copiii cu aortopatii congenitale înrolați în cercetare

Insuficiența valvei aortice. În lotul I, IVAo, gradul I (+) a fost înregistrată în 32 (68,1%) de cazuri, IVAo, gradul II (++) în 15 (31,9%) cazuri, iar IVAo, gradul III (+++) în 0 cazuri, gradul IV (++++) în 0 cazuri; în lotul II, IVAo+ a fost notată în 21 (63,6%) cazuri, IVAo++ în 8 (24,2%) cazuri și IVAo+++ în 8 (24,2%) cazuri, IVAo++++ în 0 cazuri; (cu diferență statistică între loturi; $\chi^2=6,15$; $p<0,05$).

Insuficiența valvei mitrale. În lotul I, IVM+ a fost înregistrată în 29 (69,0%) cazuri, IVM++ în 10 (23,8%) cazuri, iar IVM+++ în 3 (7,1%) cazuri, IVM++++ în 0 cazuri; ; în lotul II, IVM+ a fost atestată în 17 (77,3%) cazuri, IVM++ în 4 (18,2%), iar IVM+++ în 1 (4,5%) caz, IVM++++ în 0 cazuri, (fără diferență statistică între loturi; $\chi^2=0,5$; $p>0,05$).

Insuficiența valvei tricuspide. În lotul I, IVT+ a fost înregistrată în 43 (75,4%) cazuri, IVT++ în 12 (21,1%), iar IVT+++ în 2 (3,5%) cazuri, IVT++++ în 0 cazuri ; în lotul II, IVT+ a fost notată în 31 (86,1%) cazuri, IVT++ în 4 (11,1%) cazuri, IVT+++ în 1 (2,8%) caz, IVT++++ în 0 cazuri (fără diferență statistică între loturi; $\chi^2=1,6$; $p>0,05$).

Insuficiența valvei pulmonare. În lotul I, IVP+ a fost depistată în 43 (97,7%) de cazuri, IVP++ în 1 (2,3%) caz, iar IVP+++ în 0 cazuri, IVP++++ în 0 cazuri ; în lotul II, IVT+ a fost notată în 34 (97,1%) cazuri, IVP++ în 1 (2,9%) caz și IVP+++ în 0 cazuri, IVP++++ în 0 cazuri (fără diferență statistică între loturi; $\chi^2=9,27$; $p>0,05$). Datele sunt prezentate în tabelul 21.

Tabelul 21. **Structura insuficiențelor valvulare (grade) la copiii cu AoC incluși în studiu**

Variabile	Gradul	Eșantion						χ^2	P
		Total		Lotul I		Lotul II			
		N	%	N	%	N	%		
IVAo	I (+)	53	66,3	32	68,1	21	63,6	6,15	<0,05
	II (++)	23	28,8	15	31,9	8	24,2		
	III (+++)	4	5,0	-	-	4	12,1		
	IV(++++)	-	-	-	-	-	-		
	Total	80	100,0	47	100,0	33	100,0		
IVM	I (+)	46	71,9	29	69,0	17	77,3	0,5	>0,05
	II (++)	14	21,9	10	23,8	4	18,2		
	III (+++)	4	6,3	3	7,1	1	4,5		
	IV (++++)	-	-	-	-	-	-		
	Total	64	100,0	42	100,0	22	100,0		
IVT	I (+)	74	79,6	43	75,4	31	86,1	1,6	>0,05
	II (++)	16	17,2	12	21,1	4	11,1		
	III (+++)	3	3,2	2	3,5	1	2,8		
	IV (++++)	-	-	-	-	-	-		
	Total	93	100,0	57	100,0	36	100,0		
IVP	I (+)	77	97,5	43	97,7	34	97,1	9,27	>0,05
	II (++)	2	2,5	1	2,3	1	2,9		
	IV (++++)	-	-	-	-	-	-		
	Total	79	100,0	44	100,0	35	100,0		

Notă: IVAo-insuficiența valvei aortice; IVM-insuficiența valvei mitrale; IVT-insuficiența valvei tricuspide; IVP-Insuficiența valvei tricuspide;

Evaluarea unor parametri ecocardiografici ai cordului stâng pe grupe de vârstă conform nomogramelor ecocardiografice. Valorile parametrilor DTSVS, DTDVS, DAS au fost evaluate pe grupe de vârstă în cadrul cercetării, luându-se în considerație nomogramele ecocardiografice din standardul pediatric propuse de *Park's Pediatric Cardiology for Practitioners 2014*.

Grupa de vârstă ≤12 luni. 18 copii din cei 19 înrolați în cercetare cu vârsta ≤12 luni sunt repartizați în lotul de bază, respectiv date comparative nu pot fi prezentate, rezultate sunt înregistrate doar pentru L I (Tabelul 22).

Tabelul 22. **Analiza parametrilor ecocardiografici ai cordului stâng la copiii cu vârsta ≤12 luni, conform nomogramelor ecocardiografice**

Variabilele (mm)	Eșantion				p
	Lotul I		Lotul II		
	N	M	N	M	
DTDVS	18	25,38±1,05, 91%	1	28,00, 100%	>0,05
DTSVS	18	15,00±0,75, 83%	1	18,00, 100%	>0,05
DAS	18	15,77±0,90, 83%	1	19,00, 100%	>0,05

Grupa de vârstă 13-60 de luni (1-5 ani). DTDVS: lotul I – 31,73±1,46 mm versus lotul II – 33,9±1,62 mm (p>0,05); DTSVS: lotul I – 19,91±1,89 mm vs lotul II – 19,5±1,29 mm (p>0,05); DAS: lotul I – 20,64±0,69 mm vs lotul II – 23,4±1,35 mm (p>0,05). Diferențe statistice nu au fost înregistrate (Tabelul 23)

Tabelul 23. Analiza parametrilor ecocardiografici ai cordului stâng la copiii cu vârsta în limitele 13-60 de luni conform nomogramelor ecocardiografice

Variabilele (mm)	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		P
	N	M	N	M	
DTDVS	11	31,72±1,49, 94%	10	33,9±1,62, 100%	>0,05
DTSVS	11	19,9±1,8, 102%	10	19,5±1,29, 100%	>0,05
DAS	11	20,63±0,69, 88%	10	23,4±1,35, 100%	>0,05

Grupa de vârstă 61-144 de luni (5-12 ani). Copii cu vârsta cuprinsă între 61 și 144 de luni (5-12 ani) s-au remarcat prin prezența valorilor DTSVS mai mari (specifice populației pediatrice în calcularea diametrelor din cadrul scorului Z) în lotul I comparativ cu lotul II (24,86±0,74 mm vs 22,65±0,60 mm; p<0,05) și valori ale DAS mai mari în lotul I comparativ cu lotul II (26,37±0,82 mm vs 23,85±0,59; p<0,01), fapt condiționat de un mecanism cu direcție inversată de dilatare ce debutează ca rezultat al unui obstacol obstructiv din TEVS și Ao incipientă. Valorile DTDVS: lotul I – 39,31±0,88 mm vs lotul II – 38,23±1,09 mm; p>0,05, diferențe statistice nefiind înregistrate (Tabelul 24Tabelul).

Tabelul 24. Analiza parametrilor ecocardiografici ai cordului stâng la copiii cu vârsta în limitele 61-144 de luni conform nomogramelor ecocardiografice

Variabilele (mm)	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		P
	N	M	N	M	
DTDVS	29	39,31±0,88, 103%	26	38,23±1,09, 100%	>0,05
DTSVS	29	24,86±0,74, 110%	26	22,65±0,6, 100%	<0,05
DAS	29	26,37±0,82, 113%	26	23,38±0,59, 100%	<0,01

Grupa de vârstă ≥144 de luni. DTDVS: lotul I – 44,97±0,88 mm versus lotul II – 47,38±1,92 mm; p>0,05); DTSVS: lotul I – 27,90±0,96 mm vs lotul II – 28,21±0,94 mm; p>0,05); DAS: lotul I – 28,77 ±0,81 mm vs lotul II – 30,54±1,16 mm; p>0,05). Diferențe statistice nu au fost înregistrate (Tabelul 25).

Tabelul 25. Analiza parametrilor ecocardiografici ai cordului stâng la copiii cu vârsta ≥ 144 de luni conform nomogramelor ecocardiografice

Variabilele (mm)	Eșantion				
	Lotul I		Lotul II		P
	N	M	N	M	
DTDVS	31	44,96 \pm 0,88, 95%	24	47,37 \pm 1,92, 100%	>0,05
DTSVS	31	27,9 \pm 0,96, 99%	24	28,20 \pm 0,93, 100%	>0,05
DAS	31	28,77 \pm 0,81, 94%	24	30,54 \pm 1,15, 100%	>0,05

3.3. Particularitățile ecocardiografice-morfometrice ale aortei la copiii cu aortopatii congenitale

Evaluarea ecocardiografică a morfometriei arcului aortic. Progresele din domeniul EcoCG Doppler color și aplicarea acestei metode în investigarea morfometriei arcului aortic permit determinarea riscului de dezvoltare și/sau a schimbărilor de diametru deja survenite la nivelul aortei. Posibilitatea identificării timpurii prin ecocardiografie a riscului și/sau a prezenței unei complicații este foarte importantă atât în practica cardiologiei pediatrice, cât și în cea a adultului [200].

Tipurile de aortopatii congenitale prezente la copiii din studiu, determinate ecocardiografic. În studiul efectuat au fost incluse patru tipuri de AoC: SAo – 57 cazuri (38,0%), CAo – 48 cazuri (32,0%), VAB – 39 cazuri (26,0%) și sindroame genetice cu implicarea Ao – 6 cazuri (4,0%), (Figura 16).

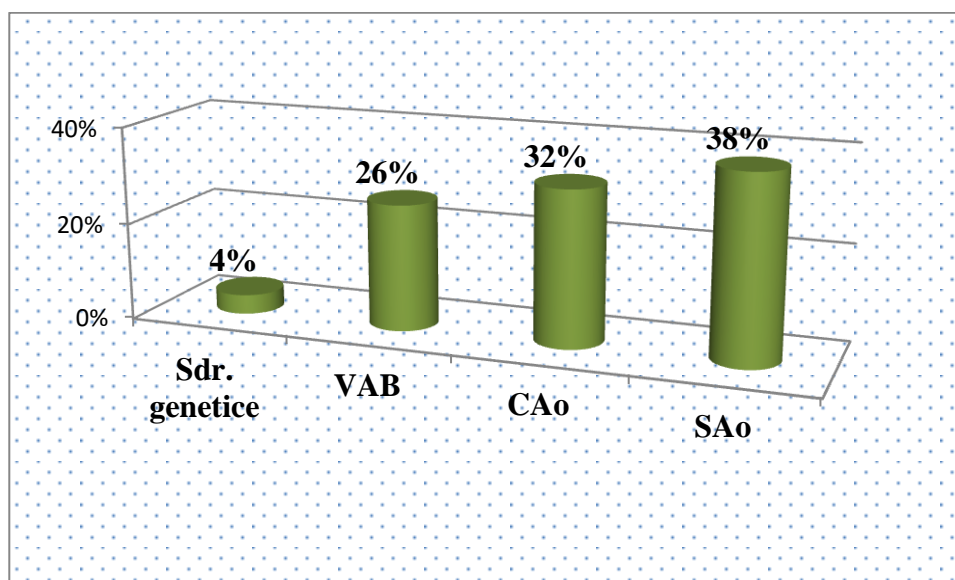


Figura 16. Structura tipurilor de aortopatii congenitale la copiii incluși în cercetare

Notă: SAo-stenoză de aortă; CAo-coarctăție de aortă; VAB-valva aortică bicuspidă;

Sdr. genetice - sindroame genetice

Diametrele aortice și scorul Z. Diametrele au fost apreciate la nivelul a șase segmente ale Ao, fiind raportate la aria suprafeței corporale. Aprecierea scorului Z – metodă de evidențiere a deviației valorii unui anumit parametru evaluat din media populației specifice mărimei sau vârstei, utilizat atât în cardiologie, cât și în ecocardiografia pediatrică [26] – a fost efectuată la subiecții cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei. O valoare crescută a scorului Z a fost considerată informativă pentru suspectarea și depistarea unei dilatări progresive a diametrelor aortice la un copil cu AoC, avertizând clinicianul de riscul instalării unei complicații chiar și în timpul unei dezvoltări fizice armonioase.

Diametrele aortice ale copiilor cu AoC din lotul I prin prisma scorului Z. În cercetare s-a efectuat evaluarea diametrelor (\emptyset) aortice în baza scorului Z, fiind obținute următoarele rezultate:

Scorul Z al \emptyset inelului valvular al Ao. Valoarea scorului Z <2 DS a fost înregistrată la 61 (68,5%), iar ≥ 2 DS – la 28 (31,5%) participanți ($\chi^2 = 23,5$; $p=0$).

Scorul Z al \emptyset sinusului Valsalva. Valoarea scorului Z <2 DS a fost atestată la 66 (74,2%), iar ≥ 2 DS – la 23 (25,8%) copii ($\chi^2 = 18,6$; $p=0$).

Scorul Z al \emptyset joncțiunii sinotubulare. Valoarea scorului Z <2 DS a fost prezentă la 82 (92,1%), iar ≥ 2 DS – la 7 (7,9%) subiecți ($\chi^2 = 5,03$; $p<0,05$).

Scorul Z al \emptyset Ao ascendente. Valoarea scorului Z <2 DS a fost înregistrată la 44 (49,4%), iar ≥ 2 DS – la 45 (50,6%) participanți ($\chi^2 = 44,06$; $p=0$).

Scorul Z al \emptyset arcului aortic. Valoarea scorului Z <2 DS a fost prezentă la 76 (85,4%), iar ≥ 2 DS – la 13 (14,6%) subiecți ($\chi^2 = 9,7$; $p<0,01$).

Scorul Z al \emptyset Ao descendente. Valoarea scorului Z <2 DS a fost notată la 51 (57,3%), iar ≥ 2 DS – la 38 (42,7%) copii ($\chi^2 = 34,8$; $p=0$). Datele respective sunt prezentate în Figura 17.

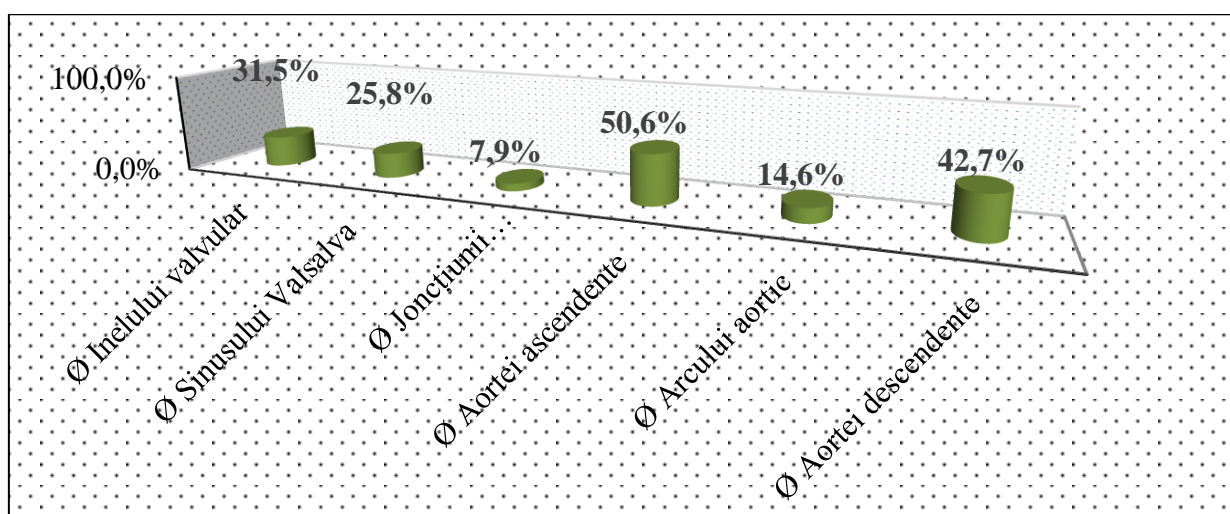


Figura 17. Valorile diametrelor aortic >2 DS ale scorului Z la copiii cu AoC din lotul de cercetare

Combi-națiile segmentelor aortice dilatate la copiii cu AoC din lotul de bază. În cadrul cercetării, prin prisma scorului Z a fost studiată și asocierea a două sau mai multe diametre majorate (codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI), fiind înregistrate următoarele combinații:

- diametrul arcului aortic + diametrul aortei descendente – 1,1%,
- diametrul aortei ascendente + diametrul aortei descendente – 7,9%,
- diametrul aortei ascendente + diametrul arcului aortic + diametrul aortei descendente – 1,1%,
- diametrul joncțiunii sinotubulare + diametrul aortei ascendente + diametrul arcului aortic + diametrul aortei descendente – 1,1%,
- diametrul sinusului Valsalva + diametrul joncțiunii sinotubulare – 1,1%,
- diametrul sinusului Valsalva + diametrul aortei ascendente – 2,2%,
- diametrul sinusului Valsalva + diametrul aortei ascendente + diametrul aortei descendente – 1,1%,
- diametrul sinusului Valsalva + diametrul joncțiunii sinotubulare + diametrul aortei ascendente – 1,1%,
- diametrul sinusului Valsalva + diametrul joncțiunii sinotubulare + diametrul aortei ascendente + diametrul arcului aortic + diametrul aortei descendente – 1,1%,
- diametrul valvular + diametrul arcului aortic – 2,2%,
- diametrul valvular + diametrul arcului aortic + diametrul aortei descendente – 1,1%,
- diametrul valvular + diametrul aortei ascendente – 1,1%,
- diametrul valvular + diametrul aortei ascendente + diametrul aortei descendente – 4,5%,
- diametrul valvular + diametrul joncțiunii sinotubulare + diametrul aortei descendente – 2,2%,
- diametrul valvular + diametrul sinusului Valsalva – 7,9%,
- diametrul valvular + diametrul sinusului Valsalva + diametrul aortei ascendente – 2,2%,
- diametrul valvular + diametrul sinusului Valsalva + diametrul aortei ascendente + diametrul aortei descendente – 3,4%,
- diametrul valvular + diametrul sinusului Valsalva + diametrul joncțiunii sinotubulare + diametrul aortei descendente – 1,1% (Figura 18Figura).

În baza rezultatelor obținute prin prisma scorului Z, putem pune sub observație subiecții cu prezența a ≥ 2 diametre cu valori crescute pentru a evalua riscul de instalare timpurie a unei complicații din AoC la copii.

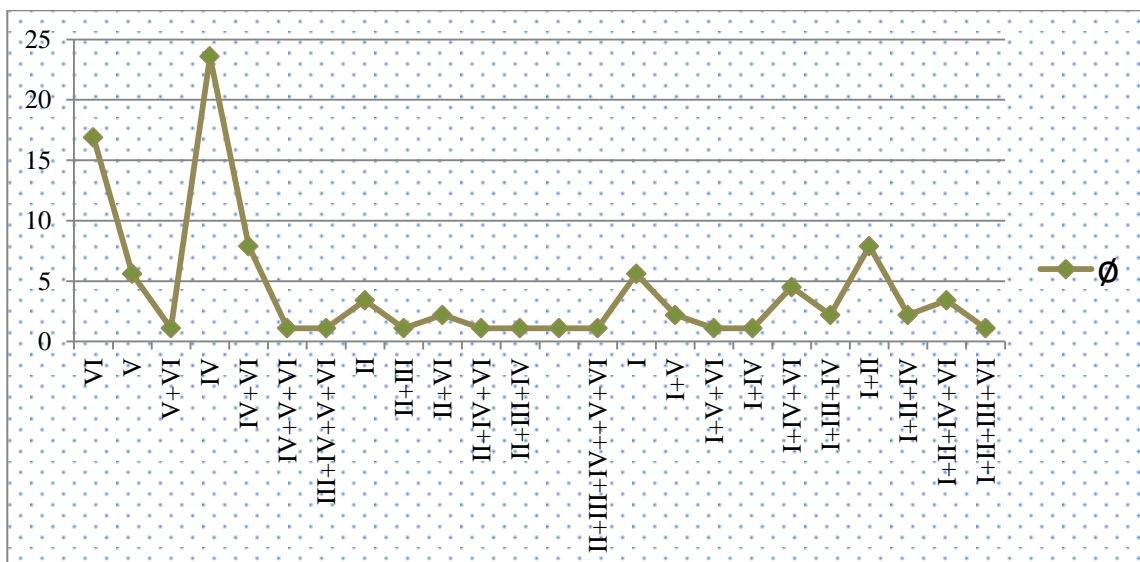


Figura 18. Combi-națiile segmentelor aortice dilatate la copii cu AoC din lotul de bază (%)

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI

Curbele de referință pentru diametrele aortice. Scatter plots a diametrelor aortice în raport cu aria suprafeței corporale. Principiile de bază ale dinamicii fluidelor au fost utilizate anterior pentru a obține un model teoretic de alometrie cardiovasculară, relația dintre creșterea somatică și cea cardiovasculară. Suprafața corpului (ASC) s-a dovedit a fi un factor mai important al mărimii fiecăruia dintre structurile cardiovasculare decât vârsta, înălțimea sau greutatea. Relația dintre volumul ventricular stâng și dimensiunea corpului se potrivește unui model complex prevăzut de scăderea neliniară a ritmului cardiac odată cu creșterea. În general, relația între debitul cardiac și dimensiunea corpului este un factor fundamental în conducerea alometriei cardiovasculare [165].

Majorarea diametrelor aortice se asociază frecvent cu prezența și progresarea complicațiilor la copii cu AoC. Valorile diametrelor aortice s-au dovedit a fi strâns legate cu cele ale ASC și cu vârsta copiilor, prin urmare ASC poate fi folosită pentru a prezice valoarea diametrului aortic pe grupe de vârstă. O relație liniară între valoarea diametrelor aortice și rădăcina pătrată a ASC a fost considerată cel mai bun model pentru regresie (diametrul = a + b * ASC, 0,5).

Scatter plots a diametrelor aortice în raport cu ASC, inclusiv graficele de regresie liniară cu interval de încredere de 95% (linia punctată – ecuația de regresie; punctele – intervalele de încredere), sunt prezentate în Figura 19. Corelațiile dintre diametrele aortice și ASC pentru fiecare segment aortic sunt redată în figura menționată, fiind înregistrate corelații puternice între fiecare dintre cele șase diametre aortice cu ASC (r=0,6-0,8, p<0,001).

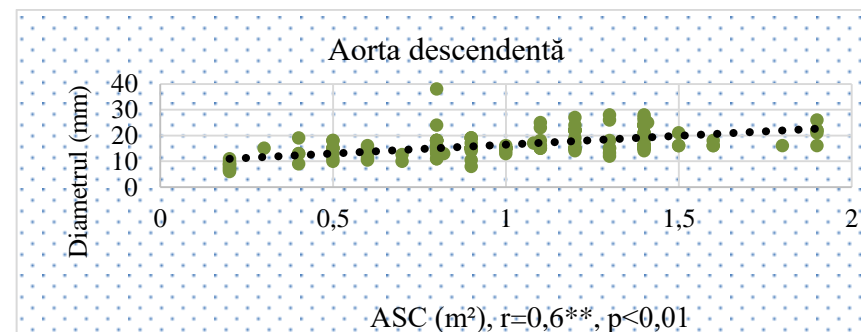
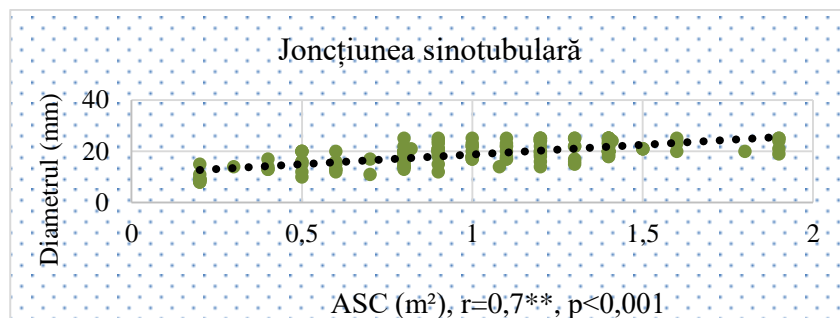
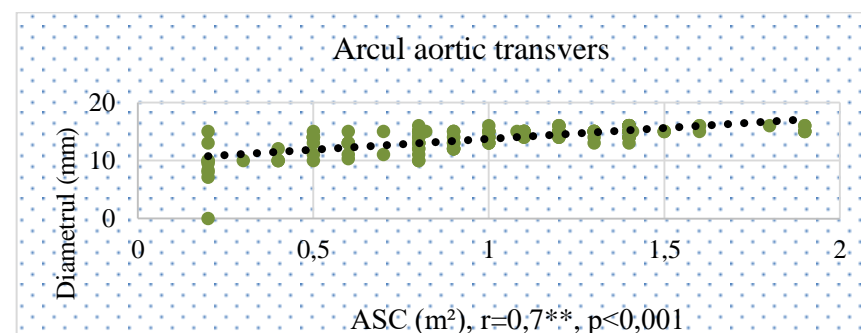
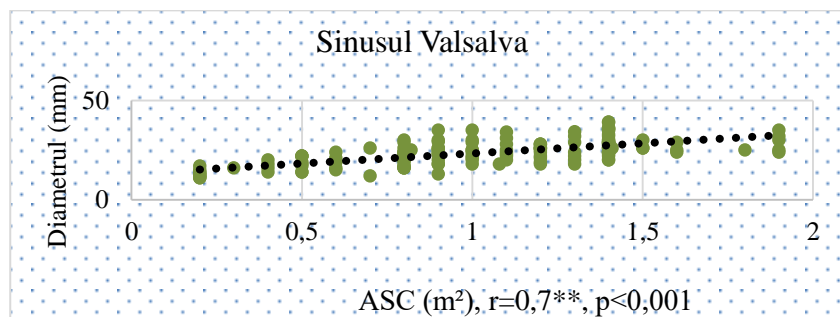
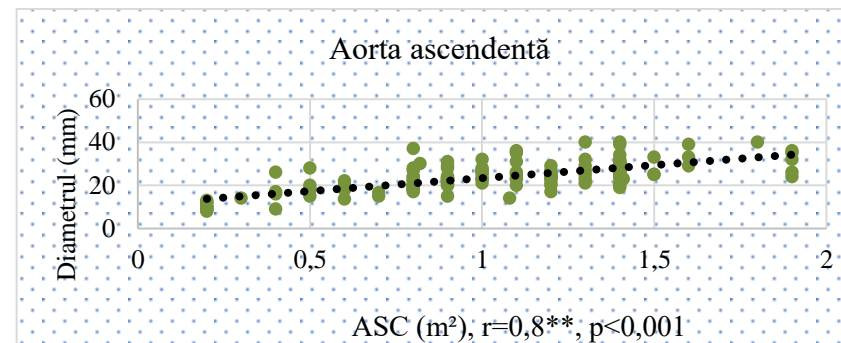
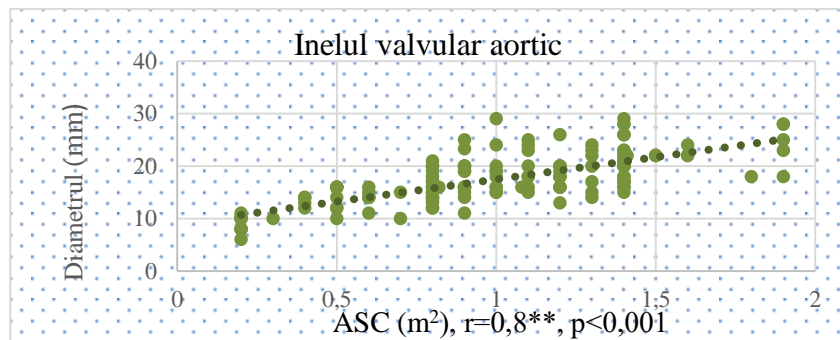


Figura 19. Curbele de referință pentru diametrele aortice. Scatter plots a diametrelor aortice în raport cu ASC (m²), inclusiv graficele de regresie liniară cu interval de încredere de 95

Analiza coeficientului de corelație a diametrelor aortice la nivelul celor șase segmente ale aortei

O corelație puternică între diametrele segmentelor Ao evaluate demonstrează o dilatare la cel puțin o porțiune din cele cercetate, devenind și un factor de risc pentru creșterea și a celorlalte segmente aortice.

Diametrul inelului valvular aortic. În cercetarea efectuată, diametrul inelului aortic a prezentat o corelație pozitivă puternică cu II ($r=0,8^{**}$, $p < 0,001$), III ($r=0,8^{**}$, $p < 0,001$), IV ($r=0,7^{**}$, $p < 0,001$) și o corelație pozitivă medie cu V ($r=0,5^{**}$, $p < 0,01$) și VI ($r=0,5^{**}$, $p < 0,01$), ceea ce se poate observa în Figura 20.

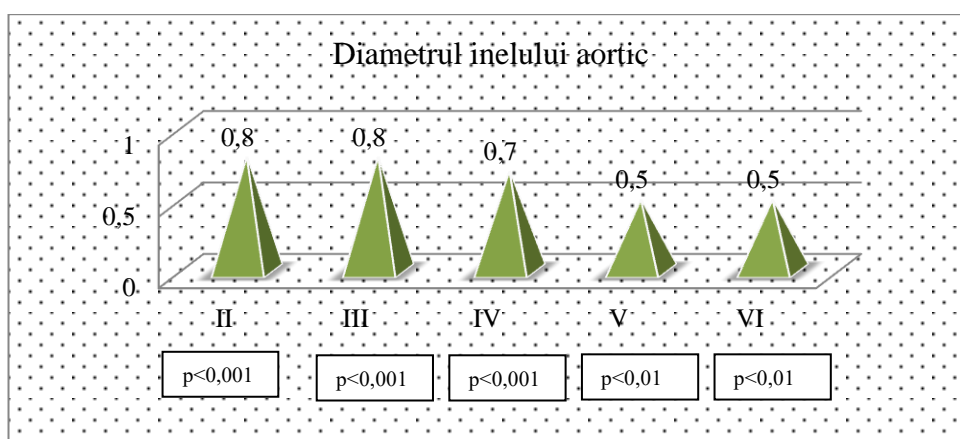


Figura 20. Corelația dintre diametrul inelului valvular și celelalte cinci diametre aortice

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI;

Diametrul sinusului Valsalva. În studiul realizat, diametrul sinusului Valsalva a prezentat o corelație pozitivă puternică cu I ($r=0,8^{**}$, $p < 0,001$), III ($r=0,9^{**}$, $p < 0,001$), IV ($r=0,7^{**}$, $p < 0,001$) și o corelație pozitivă de intensitate medie cu V ($r=0,5^{**}$, $p < 0,01$) și VI ($r=0,5^{**}$, $p < 0,01$), rezultate prezentate în Figura 21.

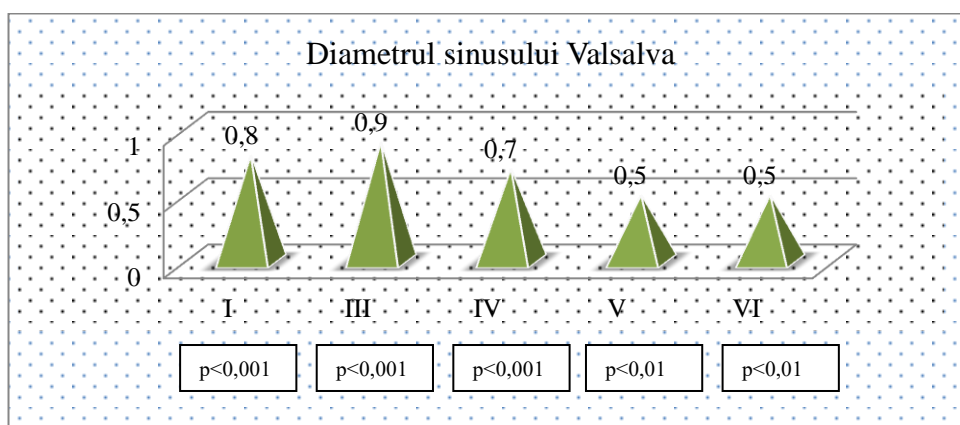


Figura 21. Corelația dintre diametrul sinusului Valsalva și celelalte cinci diametre aortice

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI;

Diametrul joncțiunii sinotubulare. Diametrul dat, fiind parte componentă a rădăcinii aortei, a prezentat o corelație puternică pozitivă cu I ($r=0,8^{**}$, $p<0,001$), II ($r=0,9^{**}$, $p<0,001$), IV ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), V ($r=0,6^{**}$, $p<0,001$) și VI ($r=0,6^{**}$, $p<0,001$), ceea ce se vede în Figura 22.

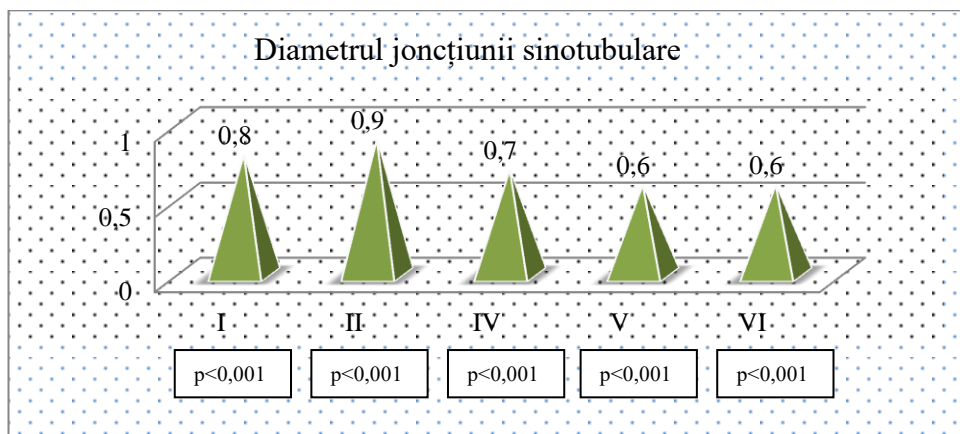


Figura 22. Corelația dintre diametrul joncțiunii sinotubulare și celelalte cinci diametre aortice

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI;

Diametrul aortei ascendente. Diametrul Ao ascendente a demonstrat o corelație semnificativă statistic cu aproape toate diametrele aortice, probabil datorită suprafeței mari pe care o ocupă și acțiunii directe pe care o exercită asupra celorlalte diametre, respectiv: I ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), II ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), III ($r=0,7^{**}$, $p<0,001$), V ($r=0,6^{**}$, $p<0,001$), VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$). Corelațiile sunt prezentate în Figura 23.

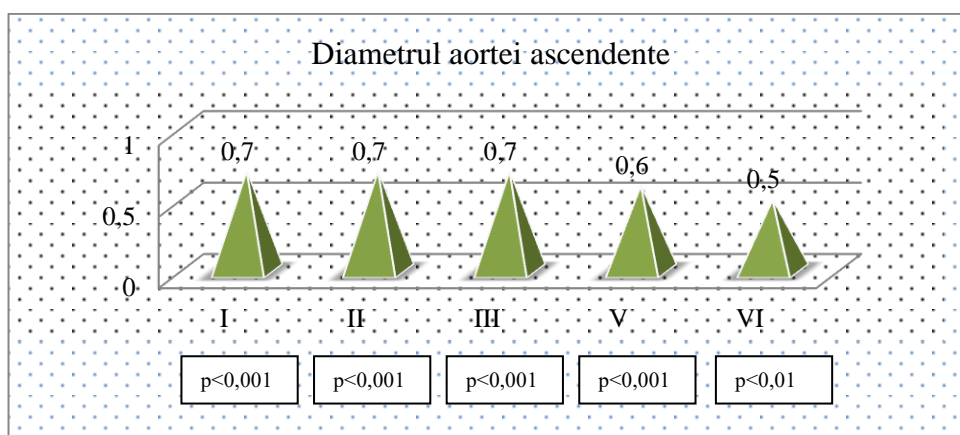


Figura 23. Corelația dintre diametrul aortei ascendente și celelalte cinci diametre aortice

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI;

Diametrul arcului aortic transvers. Diametrul arcului aortic a înregistrat o corelație de tip direct, de intensitate moderată cu I ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$), II ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), III ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$) și VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), ceea ce se observă din Figura 24.

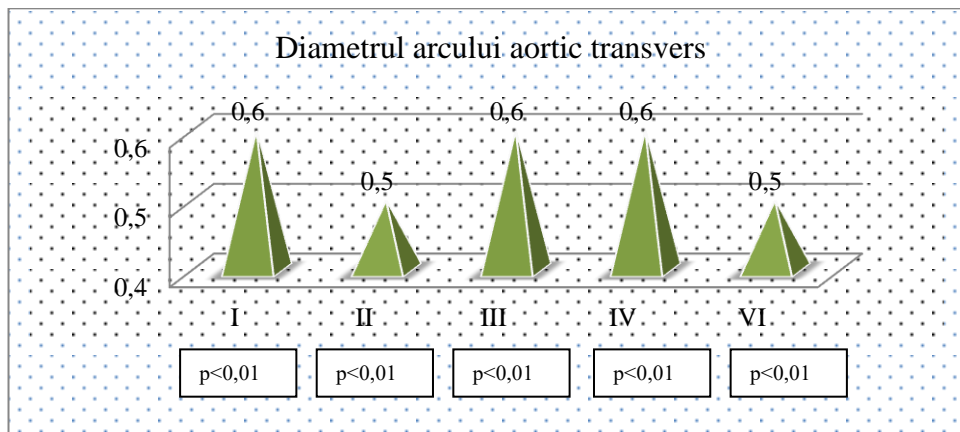


Figura 24. Corelația dintre diametrul arcului aortic transvers și celelalte cinci diametre aortice

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI;

Diametrul aortei descendente. Diametrul aortei descendente a demonstrat o corelație de tip direct, de intensitate moderată cu celelalte cinci: I ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), II ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), III ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$), IV ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), V ($r=0,5^{**}$, $p<0,01$), corelații prezentate Figura 25.

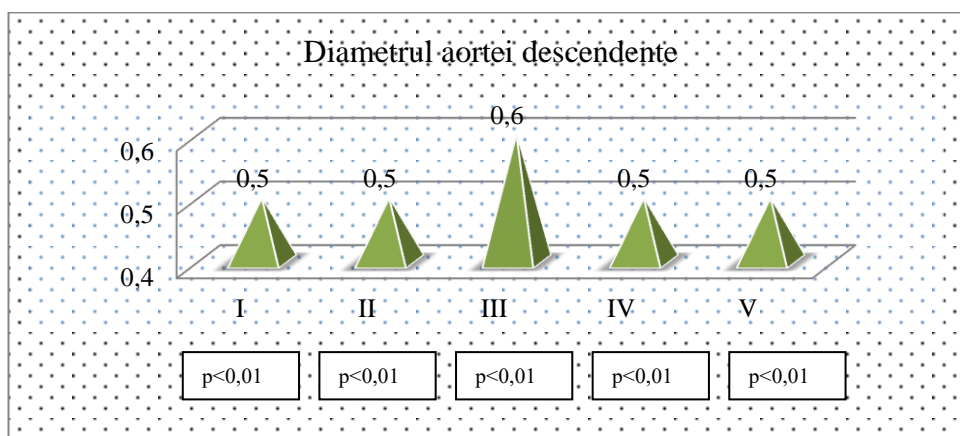


Figura 25. Corelația dintre diametrul aortei descendente și celelalte cinci diametre aortice

Notă: codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI;

Analiza coeficientului de corelație între diametrele aortice și unii parametri ecocardiografici

Fracția de ejeție a ventriculului stâng. FEVS prezintă: o corelație slabă cu diametrele I și II, deci majorarea FEVS are o influență minimă asupra creșterii diametrelor date (respectiv $r=0,3^{**}$, $p<0,05$ și $r=0,4^{**}$, $p<0,01$); o corelație slabă indirectă cu diametrul III ($r= -0,27^{**}$, $p<0,05$) și o corelație negativă fără veridicitate statistică cu diametrele IV, V și VI ($r= -0,14$, $p>0,05$; $r= -0,02$, $p>0,05$ și $r= -0,25^*$, $p<0,05$).

Diametrul telediastolic al ventriculului stâng. Analiza corelațională confirmă prezența unui coeficient de corelație mediu între DTDVS și diametrele aortice I ($r=0,7^{**}$, $p<0,01$), II, III și IV ($r=0,7^{**}$, $p<0,01$), V și VI ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$ și $r=0,5^{**}$, $p<0,05$).

Diametrul atriului stâng. DAS prezintă un coeficient de corelare înalt cu diametrele I (structuri alăturate, morfologic, $r=0,7^{**}$, $p<0,01$), II și III ($r=0,7^{**}$, $p<0,01$) și IV ($r=0,8^{**}$, $p<0,01$) și o corelație medie cu diametrele V, VI ($r=0,5^{**}$, $p<0,05$), rezultate redate în tabelul 26.

Tabelul 26. Studiul coeficientul de corelație între diametrele aortice și unii parametri ecocardiografici la copiii cu AoC

Variabilele	FEVS	DTDVS	DAS
I (coef. de corelație)	-0,3	0,7**	0,6**
p	<0,05	<0,01	<0,01
II (coef. de corelație)	-0,4**	0,7**	0,7**
p	<0,01	<0,01	<0,01
III (coef. de corelație)	-0,27	0,7**	0,7**
p	<0,05	<0,01	<0,01
IV (coef. de corelație)	-0,14	0,7**	0,8**
p	>0,05	<0,01	<0,001
V (coef. de corelație)	-0,02	0,6**	0,5**
p	>0,05	<0,01	<0,05
VI (coef. de corelație)	-0,25*	0,5**	0,5**
p	<0,05	<0,05	<0,05

*Notă:** – corelație de intensitate mică; ** – corelație de intensitate mare

codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI; FEVS-fracția de ejeție a ventriculului stâng; DTDVS-diametrul telediastolic al ventriculului stâng; DAS-diametrul atriului stâng;

Particularități imagistice ale aortei determinate prin tomografie computerizată la copiii cu aortopatii congenitale. TC joacă un rol central în diagnosticul patologiei, în stratificarea riscului și în strategia terapeutică a bolilor aortice, avantajele sale asupra altor metode imagistice fiind timpul scurt de obținere și prelucrare a imaginii, obținerea imaginilor tridimensionale complete ale aortei și disponibilitatea largă a metodei [49, 67].

În cadrul studiului a fost alcătuit un sublot din copii cu AoC selectați după tipul AoC și riscul înalt de dezvoltare a complicațiilor, care au fost examinați prin angio-TC a aortei, cu evaluare în regim tridimensional a diametrelor și a geometriei acesteia.

Au fost evaluați următorii parametri, considerați esențiali în AoC: vârsta, sexul, ASC, diametrele aortice extracardiace, excluzând diametrul inelului valvular, ce prezintă o vizibilitate redusă datorită situației intracardiace.

Vârsta. Vârsta medie a fost de $44,2 \pm 19,7$ luni (3,6 ani). Vârsta mică a pacienților care au beneficiat de angio-TC a aortei este explicată de faptul că copii din acest lot au fost cu CAO într-o frecvență mai mare având indicații argumentate pentru evaluarea unei imagistici performante și aprecierea dezvoltării unei posibile complicații în AoC. Repartizarea copiilor pe vârstă în luni a fost următoarea: 1 (30,0%), 2 (20,0%), 3 (10,0%), 60 (10,0%), 96 (20,0%), 180 (10,0%), (Figura 26).

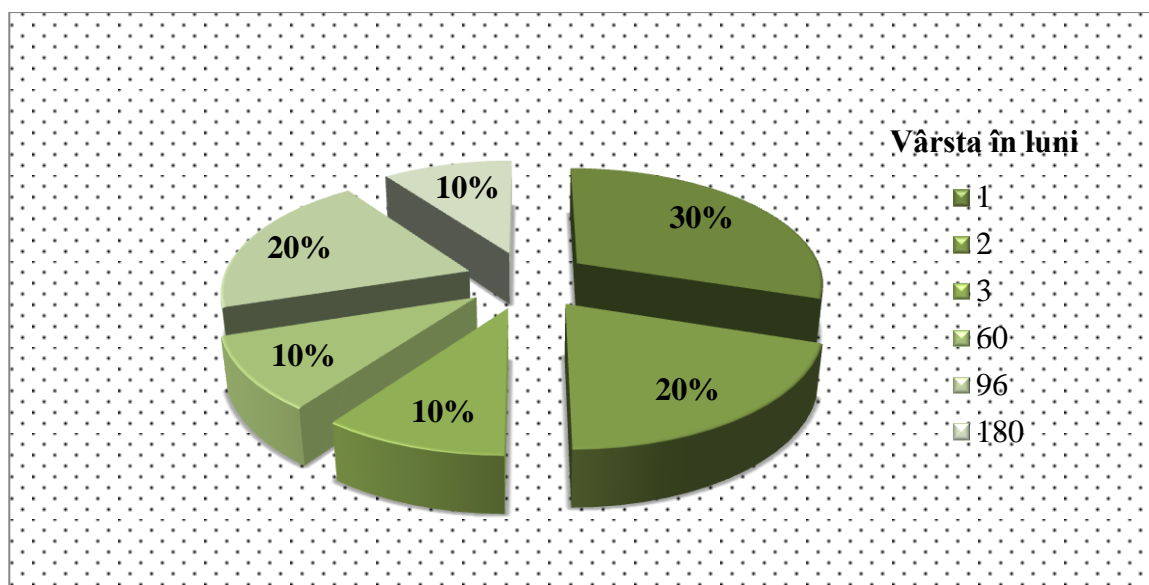


Figura 26. Structura vârstei în luni a copiilor cu aortopatii congenitale supuși aortoangiografiei prin tomografie computerizată.

Sexul. În cadrul acestui sublot a prevalat sexul masculin față de cel feminin, cu un raport de 2:1 (date similare atestate și în literatura de specialitate).

Tipul aortopatiei congenitale. Majoritatea copiilor la care s-a solicitat efectuarea angio-TC a aortei au fost diagnosticați cu CAO, doar unul a fost cu asociere a VAB (confirmată ecocardiografic).

Diametrele cercetate ale aortei. Diametrele Ao au fost raportate la ASC, fiind înregistrată o medie de $0,43 \pm 0,09$, ulterior interpretate prin intermediul scorului Z, respectiv la 50,0% din

copii a fost înregistrat un scor $Z \geq 2$ DS și la alte 50,9% – un scor $Z \leq \pm 2$ DS față de lotul cercetat ecocardiografic.

Diametrul sinusului Valsalva. La 50,0% din copii a fost notat un scor $Z \geq 2$ DS.

Diametrul joncțiunii sinotubulare. Joncțiunea sinotubulară este un segment aortic mai puțin expus factorilor de risc cu acțiune expansivă, prin urmare porțiunea respectivă a aortei este afectată mai rar, prezentând un scor $Z \geq 2$ DS în circa 20,0% din cazuri.

Diametrul Ao ascendente. Aorta ascendentă este cea care necesită cea mai mare atenție și o evaluare morfometrică în dinamică, deoarece cel mai mare procent de dezvoltare a complicațiilor de tip dilatare în cadrul AoC este înregistrat la acest nivel. În subplotul de copii studiat, s-a stabilit că doar 10,0% din cazuri au prezentat o dilatare de aortă ascendentă, explicată prin tipul de AoC și prevalarea dilatării poststenotice vizavi de cea prestenotică în cadrul CAo.

Diametrul arcului aortic. Arcul aortic se ramifică în cele mai importante conducte vasculare, fiind expus riscului de dilatare datorită discontinuității tubulare, acesta prezentând un scor $Z \geq 2$ DS în circa 10,0% din cazuri.

Diametrul Ao descendente. La peste 50,0% din copii a fost determinat un scor $Z \geq 2$ DS, explicația fiind prezența la acest nivel a gradientului stenotic, a jetului îngust și a vitezei crescute de circulație a sângelui – factori implicați în mecanismul de expansiune a Ao, cu risc înalt de dezvoltare a anevrismului sau a disecției la nivelul acestei porțiuni.

Datele obținute sunt prezentate în Figura 27.

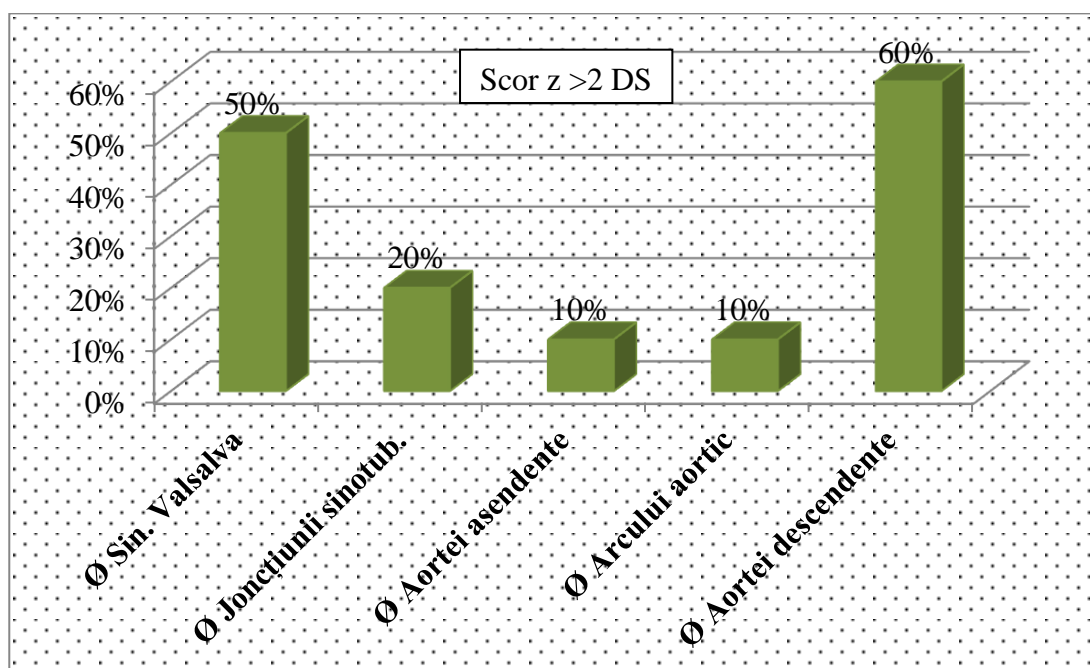


Figura 27. Studiul morfometric al arcului aortic prin analiza scorului Z (date antropometrice + angiografice)

Imagistica aortei prin ecocardiografie transesofagiană, rezonanța magnetică nucleară, tomografia computerizată prin contrast sunt metodele cunoscute ca și cele mai precise pentru evaluarea diametrelor aortice la copiii cu AoC. Însă majoritatea din ele au multiple dezavantaje în special la copii: ecocardiografia transesofagiană reprezintă o metodă semi-invazivă, TC utilizează raze X și substanțe de contrast, RMN este o metodă mai puțin accesibilă și costisitoare. Din aceste considerente ele nu pot fi considerate metode ideale pentru monitorizarea dimensiunilor aortice la copii. Ecocardiografia transtoracică cu sonde de înaltă rezoluție și calculul scorului Z, aplicată per ansamblu în cadrul studiului nostru a permis compararea diametrelor aortice cu cele din sublotul de copii evaluați prin angio-CT. Compararea acestor parametri arată că ecocardiografia transtoracică este o metodă precisă și reproductibilă în cadrul aprecierii diametrelor aortice din cadrul unei aortopatii congenitale la copii.

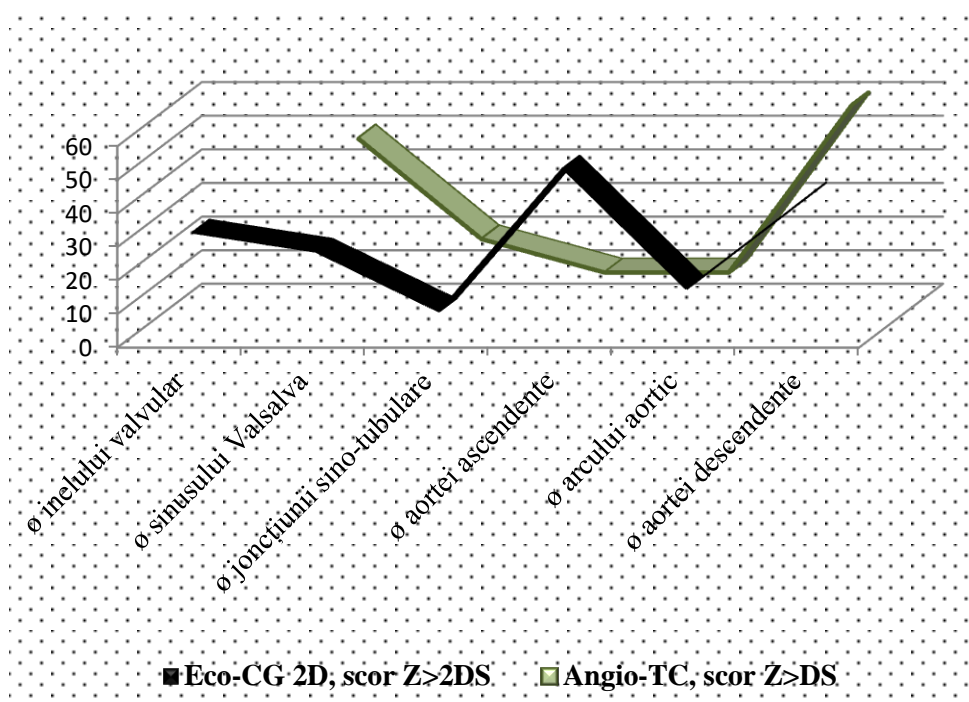


Figura 28. **Graficul diferenței de diametre aortice exprimate în Scor Z (media \pm DS) între măsurătorile Ecocardiografice 2D și cele tomografice (TC).**

Analiza tridimensională a aortei prin angio-TC la copiii cu AoC oferă un potențial mai mare de analiză a geometriei aortei, cu stabilirea unui diagnostic timpuriu al unor complicații de tipul anevrism, dilatare sau disecție de Ao. În urma studiului s-a observat valori apropiate a măsurătorilor angio - TC cu cele din ecocardiografia transtoracică, pentru diametrul sinusului Valsalva, crosa aortică și aorta descendentă Figura 28. Superioritatea netă a angio tomografiei computerizate față de ecocardiografie a fost demonstrată prin identificarea copiilor cu diametre scor $Z > 2$ DS în 50,0%.

4. PARTICULARITĂȚILE EVOLUTIVE ȘI FACTORII DE RISC AI COMPLICAȚIILOR AORTOPATIILOR CONGENITALE LA COPII

4.1. Particularitățile evolutive paraclinice ecocardiografice ale aortopatiilor congenitale la copii

În pofida multiplelor cercetări ce au avut ca obiective evaluarea și definirea particularităților evolutive ale AoC, actualmente rămân încă multe momente obscure și contradictorii în ceea ce privește interpretarea caracterului modificărilor structurale în dinamică în contextul manifestărilor clinice la copiii cu aceste patologii. Esența abordării corecte și oportune a unui copil cu AoC constă în evaluarea riscului dezvoltării unei complicații aparte așa ca aneurismul sau disecția de aortă cu potențial de deces prematur, iar una dintre componentele principale ale acestei abordări este urmărirea de durată, cu aprecierea elementelor etalate prin expansiune la anumite nivele ale aortei.

Analiza evoluției valorilor diametrelor la copiii cu aortopatii congenitale, cu urmărirea de durată la șase luni. În studiul efectuat a fost evaluat în dinamică un sublot de copiii la 6 și apoi la 12 luni după inițierea cercetării, prin prisma unor parametri antropometrici) și morfometrici ecocardiografici calculați prin Scor Z (\pm DS) al structurilor aortei (care se modifică odată cu creșterea copilului).

Legitatea creșterii diametrelor aortei, în lipsa unei patologii cu implicarea sa, poate fi explicată prin prisma parametrilor antropometrici, care sunt în evoluție permanentă la copii. Rata creșterii diametrelor este în corelație cu înălțimea, greutatea și ASC, respectiv la o majorare a suprafeței corporale de $0,05 \text{ m}^2$, diametrul aortic se mărește în medie cu $0,7\text{--}0,8 \text{ mm}$, criteriu pentru pacientul adult [89]. În cazul pacienților pediatrici sunt aplicabile scorurile Z pentru evaluarea în dinamică și compararea valorilor scorului Z de la etapa inițială cu cel de la 6 luni.

Dinamica scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul I, la 6 luni de la evaluarea inițială. Din momentul înrolării până la șase luni, în lotul de copii cu AoC cu modificări de diametre în creștere s-a observat că parametrii scorurilor Z ale diametrelor aortice la nivelurile cercetate nu s-au diferențiat printr-o veridicitate statistică. Rezultatele fiind prezentate în tabelul 27.

- *Scor Z al diametrului inelului valvular* la copiii cu AoC în dinamica de la șase luni de la evaluarea inițială nu a prezentat o creștere semnificativă statistic în lotul de cercetare: $1,58 \pm 0,17$ versus $1,52 \pm 0,15$ la 6 luni cu o creștere de $0,13 \pm 0,10$, ($p > 0,05$).

- *Scor Z al diametrului sinusului Valsalva* la acești copii la evaluarea inițială a fost $1,59 \pm 0,11$ iar la 6 luni $1,64 \pm 0,19$, înregistrând o creștere de $0,01 \pm 0,072$, ($p > 0,05$).

- *Scor Z al diametrului joncțiunii sinotubulare* la șase luni de la evaluarea inițială nu a prezentat modificări: $1,38 \pm 0,10$ versus $1,35 \pm 0,192$, și o dinamică de $-0,006 \pm 0,07$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului aortei ascendente* a fost la etapa inițială în mediu $2,27 \pm 0,09$ la 6 luni, $2,27 \pm 0,14$, evoluția de $-0,04 \pm 0,07$ DS, $p > 0,05$.

• *Scor Z al diametrului arcului aortic* la copii cu AoC la șase luni de la evaluarea inițială nu a prezentat veridicitate statistică: $1,05 \pm 0,09$ versus $1,26 \pm 0,15$ la 6 luni, modificat cu $0,06 \pm 0,04$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului aortei descendente* la etapa inițială a fost: $1,87 \pm 0,11$, la 6 luni a fost $2,29 \pm 0,16$, dinamica de $-0,01 \pm 0,07$, ($p > 0,05$).

Tabelul 27. Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul I, la 6 luni de la evaluarea inițială

Variabile	Eșantion						p
	Lotul I (inițial)		Lotul I (6 luni)		Lotul I (dinamica 6 luni)		
	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	
Ø inelului valvular aortic	89	$1,58 \pm 0,17$	30	$1,52 \pm 0,15$	30	$0,13 \pm 0,10$	$> 0,05$
Ø sinusului Valsalva	89	$1,59 \pm 0,11$	30	$1,64 \pm 0,19$	30	$0,01 \pm 0,072$	$> 0,05$
Ø joncțiunii sinotubulare	89	$1,38 \pm 0,10$	30	$1,35 \pm 0,19$	30	$-0,006 \pm 0,07$	$> 0,05$
Ø Ao ascendente	89	$2,27 \pm 0,09$	30	$2,27 \pm 0,14$	30	$-0,04 \pm 0,07$	$> 0,05$
Ø arcului aortic	89	$1,05 \pm 0,09$	30	$1,26 \pm 0,15$	30	$0,06 \pm 0,04$	$> 0,05$
Ø Ao descendente	89	$1,87 \pm 0,11$	30	$2,29 \pm 0,16$	30	$-0,01 \pm 0,07$	$> 0,05$

Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul II, la 6 luni de la evaluarea inițială. Copiii cu diametre aortice nemodificate la evaluarea de la șase luni de la cea inițială au prezentat valori ale scorului Z ușor crescute la nivel de crosă aortică și aortă descendentă tabelul 28.

• *Scor Z al diametrului inelului valvular* la copiii cu AoC din lotul II în dinamica de la șase luni de la evaluarea inițială nu a prezentat o creștere semnificativă statistic: $0,64 \pm 0,15$ versus la 6 luni $0,83 \pm 0,33$ cu o creștere de $0,10 \pm 0,07$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului sinusului Valsalva* la acești copii la evaluarea inițială a fost $0,42 \pm 0,17$ iar la 6 luni $1,77 \pm 0,34$, înregistrând o creștere de $0,11 \pm 0,06$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului joncțiunii sinotubulare* la șase luni de la evaluarea inițială nu a prezentat modificări: $0,36 \pm 0,14$ versus $0,43 \pm 0,16$, și o dinamică de $0,03 \pm 0,05$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului aortei ascendente* a fost la etapa inițială în mediu $1,84 \pm 0,11$ la 6 luni, $1,93 \pm 0,18$, evoluția de $0,04 \pm 0,03$ DS, $p > 0,05$.

• *Scor Z al diametrului arcului aortic* la copii cu AoC la șase luni de la evaluarea inițială a prezentat veridicitate statistică: $0,75 \pm 0,07$ versus $0,90 \pm 0,10$ la 6 luni, modificat cu $0,17 \pm 0,04$, ($p < 0,001$).

• *Scor Z al diametrului aortei descendente* la etapa inițială a fost: $1,44 \pm 0,10$, la 6 luni a fost $1,66 \pm 0,20$, dinamica de $0,09 \pm 0,03$, ($p < 0,05$).

Tabelul 28. Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul II, la 6 luni de la evaluarea inițială

Variabile	Eșantion						p
	Lotul II (inițial)		Lotul II (6 luni)		Lotul II (dinamica 6 luni)		
	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	
Ø inelului valvular aortic	61	$0,64 \pm 0,15$	16	$0,83 \pm 0,33$	16	$0,10 \pm 0,07$	$> 0,05$
Ø sinusului Valsalva	61	$0,42 \pm 0,17$	16	$1,77 \pm 0,34$	16	$0,11 \pm 0,06$	$> 0,05$
Ø joncțiunii sinotubulare	61	$0,36 \pm 0,14$	16	$0,43 \pm 0,16$	16	$0,03 \pm 0,05$	$> 0,05$
Ø Ao ascendente	61	$1,84 \pm 0,11$	16	$1,93 \pm 0,18$	16	$0,04 \pm 0,03$	$> 0,05$
Ø arcului aortic	61	$0,75 \pm 0,07$	16	$0,90 \pm 0,10$	16	$0,17 \pm 0,04$	$< 0,001$
Ø Ao descendente	61	$1,44 \pm 0,10$	16	$1,66 \pm 0,20$	16	$0,09 \pm 0,03$	$< 0,05$

Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul I, la 12 luni de la evaluarea inițială. Copiii cu AoC din cadrul lotului I la evaluarea de 12 luni au prezentat valori dinamice în creștere a scorului Z la nivelul inelului valvular aortic, aortei ascendente, a arcului aortic și la nivelul aortei descendente cu veridicități statistice importante, tabelul 29.

• *Scor Z al diametrului inelului valvular* la copiii cu AoC din lotul I în dinamica de la 12 luni de la evaluarea inițială a prezentat o creștere semnificativă statistic importantă: $1,58 \pm 0,17$ versus la 12 luni $2,00 \pm 0,15$ cu o creștere de $0,37 \pm 0,10$, ($p > 0,01$).

• *Scor Z al diametrului sinusului Valsalva* la acești copii la evaluarea inițială a fost $1,59 \pm 0,11$ iar la 12 luni $1,77 \pm 0,15$, înregistrând o dinamică de $0,17 \pm 0,09$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului joncțiunii sinotubulare* la 12 luni de la evaluarea inițială nu a prezentat valori statistice semnificative: $1,38 \pm 0,10$ versus $1,40 \pm 0,15$, și o dinamică de $-0,02 \pm 0,09$, ($p > 0,05$).

• *Scor Z al diametrului aortei ascendente* a fost la etapa inițială în mediu $2,27 \pm 0,09$ la 12 luni, $2,56 \pm 0,10$, evoluția de $0,17 \pm 0,06$ DS, $p < 0,01$.

• *Scor Z al diametrului arcului aortic* la copii cu AoC la 12 luni de la evaluarea inițială a prezentat veridicitate statistică importantă: $1,05 \pm 0,09$ versus $1,69 \pm 0,12$ la 12 luni, o dinamică în creștere de $0,76 \pm 0,11$, ($p < 0,001$).

• *Scor Z al diametrului aortei descendente* la etapa inițială a fost: $1,87 \pm 0,11$, la 12 luni a fost $0,24 \pm 0,07$, dinamica de $0,24 \pm 0,07$ ($p < 0,001$).

Tabelul 29. Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul I, la 12 luni de la evaluarea inițială

Variabile	Eșantion						p
	Lotul I (inițial)		Lotul I (12 luni)		Lotul I (dinamica 12 luni)		
	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	
Ø inelului valvular aortic	89	$1,58 \pm 0,17$	56	$2,00 \pm 0,15$	56	$0,37 \pm 0,10$	<0,001
Ø sinusului Valsalva	89	$1,59 \pm 0,11$	56	$1,77 \pm 0,15$	56	$0,17 \pm 0,09$	$>0,05$
Ø joncțiunii sinotubulare	89	$1,38 \pm 0,10$	56	$1,40 \pm 0,15$	56	$-0,02 \pm 0,09$	$>0,05$
Ø Ao ascendente	89	$2,27 \pm 0,09$	56	$2,56 \pm 0,10$	56	$0,17 \pm 0,06$	<0,01
Ø arcului aortic	89	$1,05 \pm 0,09$	56	$1,69 \pm 0,12$	56	$0,76 \pm 0,11$	<0,001
Ø Ao descendente	89	$1,87 \pm 0,11$	56	$2,23 \pm 0,13$	56	$0,24 \pm 0,07$	<0,001

Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul II, la 12 luni de la evaluarea inițială. Copiii cu AoC din cadrul lotului II la evaluarea de 12 luni au

prezentat valori dinamice în creștere a scorului Z la nivelul inelului valvular aortic, a arcului aortic și la nivelul aortei descendente cu veridicități statistice importante, tabelul 30.

- *Scor Z al diametrului inelului valvular* la copiii cu AoC din lotul II în dinamica de la 12 luni de la evaluarea inițială a prezentat o creștere semnificativă statistic, ($p>0,01$), etapa inițială: $0,64\pm 0,15$, la 12 luni: $0,77\pm 0,19$, cu o creștere de $0,32\pm 0,10$.

- *Scor Z al diametrului sinusului Valsalva* la acești copii la evaluarea inițială a fost $0,42\pm 0,17$ iar la 12 luni $0,38\pm 0,22$, înregistrând o dinamică de $-0,04\pm 0,11$, ($p>0,05$).

- *Scor Z al diametrului joncțiunii sinotubulare* la 12 luni de la evaluarea inițială nu a prezentat valori statistice semnificative: $0,36\pm 0,14$ versus, $0,36\pm 0,23$ și o dinamică de $0,07\pm 0,17$, ($p>0,05$).

- *Scor Z al diametrului aortei ascendente* a fost la etapa inițială în mediu $1,84\pm 0,11$ la 12 luni, $2,14\pm 0,12$, evoluția $0,22\pm 0,11$ DS, $p>0,05$.

- *Scor Z al diametrului arcului aortic* la copiii din lotul II cu AoC la 12 luni de la evaluarea inițială a prezentat veridicitate statistică importantă: $0,75\pm 0,07$ versus $2,00\pm 0,19$ la 12 luni, o dinamică în creștere de $1,25\pm 0,19$ ($p<0,001$).

Scor Z al diametrului aortei descendente la etapa inițială a fost: $1,44\pm 0,10$, la 12 luni a fost $1,84\pm 0,13$, dinamica de $0,48\pm 0,13$ ($p<0,01$).

Tabelul 30. Dinamica Scorurilor Z ale segmentelor aortei toracice la copiii cu AoC din lotul II, la 12 luni de la evaluarea inițială

Variabile	Eșantion						p
	Lotul II (inițial)		Lotul II (12 luni)		Lotul II (dinamica 12 luni)		
	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	N	M ± m (Scor Z)	
Ø inelului valvular aortic	61	$0,64\pm 0,15$	35	$0,77\pm 0,19$	35	$0,32\pm 0,10$	<0,01
Ø sinusului Valsalva	61	$0,42\pm 0,17$	35	$0,38\pm 0,22$	35	$-0,04\pm 0,11$	$>0,05$
Ø joncțiunii sinotubulare	61	$0,36\pm 0,14$	35	$0,36\pm 0,23$	35	$0,07\pm 0,17$	$>0,05$
Ø Ao ascendente	61	$1,84\pm 0,11$	35	$2,14\pm 0,12$	35	$0,22\pm 0,11$	$>0,05$
Ø arcului aortic	61	$0,75\pm 0,07$	35	$2,00\pm 0,19$	35	$1,25\pm 0,19$	<0,001
Ø Ao descendente	61	$1,44\pm 0,10$	35	$1,84\pm 0,13$	35	$0,48\pm 0,13$	<0,01

Punctele-cheie care trebuie să fie luate în considerație în managementul de diagnostic și de tratament al copiilor cu AoC:

- Dilatarea progresivă a diametrelor aortei este întâlnită frecvent la copiii cu AoC.

- Eterogenitatea mecanismelor fiziopatologice și datele limitate pentru aprecierea riscului de disecție necesită o atenție deosebită la pacienții-copii cu AoC.

- La copiii cu sindroame genetice (de ex., sdr. Marfan), riscul de disecție crește semnificativ la diametrele aortice >2 DS, fapt ce confirmă importanța evaluării acestor diametre în dinamică.

- Dilatarea neoortică la copiii cu AoC are un ritm de progresare anuală semnificativă statistic la diferite nivele aortice în raport cu ASC.

4.2. Factorii de risc ai complicațiilor aortopatiilor congenitale la copii

Studierea comparativă a evoluției schimbărilor de diametru la copiii cu AoC confirmă prezența unei evoluții nefavorabile în lipsa unui diagnostic timpuriu și a unui tratament adecvat aplicat la timp acestui grup de pacienți. Din aceste considerente, determinarea factorilor predictivi ai instalării și ai severității unei complicații specifice AoC are o importanță majoră.

În cercetare au fost evidențiați factorii de risc cu potențial de dezvoltare a unei complicații (parametrii anamnestici, demografici, clinico-paraclinici), care ar condiționa evoluția nefavorabilă a unei AoC cu dezvoltare de dilatare, anevrism, disecție sau ruptură de aortă [201].

Studiul factorilor demografici, anamnestici, genetici și familiali la copiii luați în studiu în funcție de prezența/absența schimbărilor de diametru la nivelul aortei

Sexul. Predomină sexul masculin în ambele loturi de copii, astfel băieții cca 69,7%, versus 78,7% între loturi, $p > 0,05$, iar fetele au înregistrată o prevalare mai mică în ambele loturi (30,2% vs 21,3%), rezultate prezentate în Figura 29.

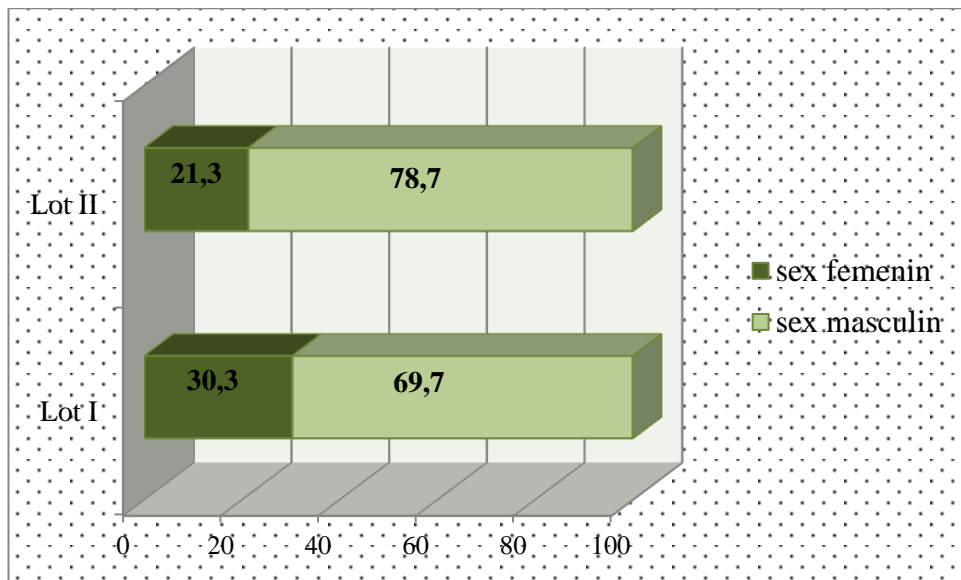


Figura 29. Studiul factorilor demografici în lotul I vs lotul II – caracteristica loturilor în funcție de sex (masculin/feminin)

Vârsta. Copiii cu vârsta <12 luni au avut o prevalență mai mare în lotul I în comparație cu lotul II (20,2% vs 1,6%), iar cei cu vârsta cuprinsă în limitele 13–60 luni, 61–144 luni și >144 luni au avut o prevalență mai mare în lotul II comparativ cu lotul I (respectiv 16,4% vs 12,4%; 42,6% vs 32,6% și 39,4% vs 34,8%; $p < 0,01$), ceea ce se poate vedea în Figura 30. Aceste date denotă că copiii cu dilatări aortice prevalează la vârstele mici, iar odată cu creșterea vârstei riscul dilatării se egalează la ambele grupe de copii cu AoC.

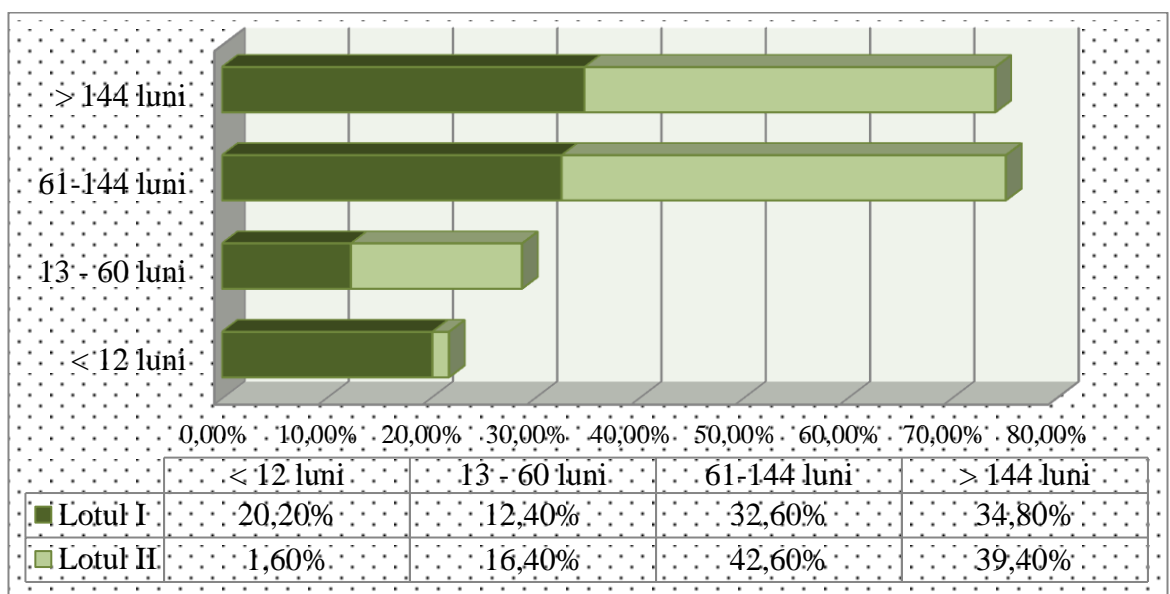


Figura 30. Studiul factorilor demografici în lotul I vs lotul II – caracteristica loturilor în funcție de vârstă

Aspecte genetice și factori familiali. Atât factorii genetici, cât și cei familiali au prevalat în lotul I comparativ cu lotul II (33,7% vs 16,3%; $p < 0,05$, și 51,6% versus 34,4, $p < 0,05$). Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 31.

Tabelul 31. **Structura factorilor de risc, genetici, familiali, hemodinamici, anamnestici în lotul I comparativ cu lotul II**

	Factorii de risc	Lotul I	Lotul II	P
Genetici	Defecte genetice sindromice, nesindromice	33,7%	16,3%	<0,05
Familiali	Prezența rudelor gr. I-II cu AoC/complicații (anevrism, disecție, moarte subită)	51,6%	34,4%	<0,05
Hemodinamici	Tensiunea arterială sistolică medie (Scor Z /percentilă)	1,37±0,18/ 91%	0,82±0,16/ 79%	<0,05
	Tensiunea arterială diastolică medie (Scor Z /percentilă)	1,12±0,15 / 83%	0,95±0,13 / 83%	>0,05
Anamnestici	Vârsta la care s-a stabilit diagnosticul de aortopatie congenitală/ genetică (luni)	43,29±6,29	29,5±6,59	<0,05

Factori hemodinamici. Valorile înalte ale TA de asemenea au un rol major în mecanismul de dilatare aortică la copii, cu precădere la cei cu AoC de tip obstructiv-stenotic (de ex., CAo), respectiv o diferență statistică a fost prezentă și în loturile cercetate, marcând o TAs medie crescută în lotul cu schimbări de diametru în creștere la nivelul aortei, comparativ cu lotul fără asemenea schimbări (1,37±0,15 / 91% versus 0,82±0,16 / 89%, $p < 0,05$). Valorile TA_d nu au înregistrate valori veridice statistic între cele două loturi, (1,2±0,15 / 83% versus 0,95±0,13 / 83%), $p > 0,05$.

Factori anamnestici. Vârsta la care s-a stabilit diagnosticul de AoC la copii joacă un rol important pentru aprecierea timpului oportun în dezvoltarea unei complicații. În lotul I acest diagnostic a fost stabilit mai târziu la 43,29±6,29, versus 29,5±6,59, $p < 0,05$. Aceste rezultate sunt oglindite în tabelul 31.

Studiul scorului Z al diametrelor aortice în funcție de tipul aortopatiei congenitale/genetice (AoC/G) la copii. Aortopatiile congenitale/genetice au un impact negativ asupra pacienților și determină survenirea complicațiilor de tip anevrism, disecție sau ruptură de aortă.

La evaluarea celor șase diametre aortice în funcție de tipul de AoC/G, au fost obținute următoarele rezultate:

- *Diametrul inelului valvular aortic (I)* a avut valori ale scorului $Z \geq 2$ DS în cadrul SAo – în 7 (12,3%) cazuri, în CAo – 11 (22,9%), în VAB – 8 (20,5%), în sindroamele genetice – 2 (33,3%), $p > 0,05$.

- *Diametrul sinusului Valsalva (II)* a înregistrat valori ale scorului $Z \geq 2$ DS în cadrul SAo – în 6 (10,5%) cazuri, în CAo – 12 (25%), în VAB – 4 (10,3%), în sindroamele genetice – 1 (16,7%) caz ($p > 0,05$).

- *Diametrul joncțiunii sinotubulare (III)* a prezentat valori ale scorului $Z \geq 2$ DS în cadrul SAo – 1 (1,8%) caz, în CAo – 4 (8,3%), în VAB – 2 (5,1%), în sindroamele genetice – 0 cazuri ($p > 0,05$).

- *Diametrul aortei ascendente (IV)* a avut valori ale scorului $Z \geq 2$ DS în cadrul SAo – în 21 (36,8%) cazuri, în CAo – 10 (20,8%), în VAB – 11 (28,2%), în sindroamele genetice – 3 (50,0%) cazuri ($p > 0,05$).

- *Diametrul arcului aortic (V)* a prezentat valori ale scorului $Z \geq 2$ DS în cadrul SAo – 2 (3,5%), în CAo – 10 (20,8%), în VAB – 1 (2,6%), în sindroamele genetice – 0 cazuri ($p < 0,01$).

- *Diametrul aortei descendente (VI)* a înregistrat valori ale scorului $Z \geq 2$ DS în cadrul SAo – înregistrat 18 (31,6%) cazuri, în CAo – 11 (22,9%), în VAB – 8 (20,5%), în sindroamele genetice – 1 (16,7%) caz ($p > 0,05$), tabelul 32.

Rezultate obținute sunt similare celor din literatură, conform cărora datele paraclinice clasice ale unei AoC/G pot fi destul de variabile și pot prezenta un risc de disecție, fără o dilatare aortică a priori [54].

Tabelul 32. Scorul Z al diametrelor aortice în funcție de tipul AoC/G la copii

Scorul Z	Total		AoC/G							
	N	%	SAo		CAo		VAB		Sdr. genetice	
			N	%	N	%	N	%	N	%
Diametrul inelului valvular aortic (I) – $\chi^2=3,04$; $p>0,05$										
=2 DS	122	81,3	50	87,7	37	77,1	31	79,5	4	66,7
>2 DS	28	18,7	7	12,3	11	22,9	8	20,5	2	33,3
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
Diametrul sinusului Valsalva (II) – $\chi^2=5,25$; $p>0,05$										
=2 DS	127	84,7	51	89,5	36	75,0	35	89,7	5	83,3
>2 DS	23	15,3	6	10,5	12	25,0	4	10,3	1	16,7
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
Diametrul joncțiunii sinotubulare (III) – $\chi^2=2,85$; $p>0,05$										
=2 DS	143	95,3	56	98,2	44	91,7	37	94,9	6	100,0
>2 DS	7	4,7	1	1,8	4	8,3	2	5,1		
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
Diametrul aortei ascendente (IV) – $\chi^2=4,39$; $p>0,05$										
=2 DS	105	70,0	36	63,2	38	79,2	28	71,8	3	50,0
>2 DS	45	30,0	21	36,8	10	20,8	11	28,2	3	50,0
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
Diametrul arcului aortic (V) – $\chi^2=13,2$; $p<0,01$										
=2 DS	137	91,3	55	96,5	38	79,2	38	97,4	6	100,0
>2 DS	13	8,7	2	3,5	10	20,8	1	2,6		
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0
Diametrul aortei descendente (VI) – $\chi^2=2,04$; $p>0,05$										
=2 DS	112	74,7	39	68,4	37	77,1	31	79,5	5	83,3
>2 DS	38	25,3	18	31,6	11	22,9	8	20,5	1	16,7
Total	150	100,0	57	100,0	48	100,0	39	100,0	6	100,0

Notă: DS-deviație standart al scorului Z

Analiza corelațională a diametrelor aortice cu unii factorii de risc în aortopatiile congenitale la copiii cu schimbări de diametru la nivelul aortei. Pentru a studia factorul de corelare a diametrelor aortice cu unii factorii de risc în AoC la copiii din lotul de bază, au fost selectați câțiva parametri cantitativi: factorii demografici (vârsta), factorii anamnestici (greutatea la naștere, vârsta copilului la stabilirea diagnosticului, vârsta la care a fost supus tratamentului chirurgical al AoC), factorii hemodinamici (FCC, SpO₂, TA) cu impact asupra dezvoltării dilatării de aortă.

Coeficientul de corelare a vârstei copiilor cu diametrele aortice a fost de intensitate medie sau puternică, de tip direct ($r<0,63-0,78^{**}$; $p<0,01$); greutatea la naștere a copiilor cu AoC a prezentat o corelație slabă directă, fiind considerată un factor cu implicare nesemnificativă în mecanismul expansiunii aortice la moment ($r=0,12$, $r=0,3^*$, doar în cazul diametrului arcului aortic; $p<0,05$); vârsta la care AoC s-a depistat primar a înregistrat o corelație directă slabă sau

medie, ceea ce poate fi interpretat ca factor de risc pentru dezvoltarea complicațiilor AoC ($r=0,2^*-0,4^{**}$); vârsta la care copiii cu AoC au fost supuși tratamentului chirurgical a avut o corelație de intensitate medie sau puternică, de tip direct, în special cu I, II, III și IV ($r=0,6^{**}$, $p<0,01$), (tabelul 33).

Tabelul 33. Coeficientul de corelare între diametrele aortice și unii factori anamnestici la copiii cu aortopatii congenitale

Variabilele	Vârsta	Greutatea la naștere	Vârsta stabilirii diag. de AoC	Vârsta aplicării trat. chirurgical
I (coef. de corelare)	0,8**	0,2	0,4**	0,6**
P	<0,001	<0,05	<0,01	<0,01
II (coef. de corelare)	0,8**	0,19	0,4**	0,6**
P	<0,001	>0,05	<0,01	<0,01
III (coef. de corelare)	0,78**	0,12	0,4**	0,6**
P	<0,001	>0,05	<0,01	<0,01
IV (coef. de corelare)	0,8**	0,2*	0,4**	0,6**
P	<0,001	<0,05	<0,01	<0,01
V (coef. de corelare)	0,65**	0,3*	0,35**	0,4*
P	<0,01	<0,05	<0,01	<0,01
VI (coef. de corelare)	0,6	0,05	0,2*	0,4*
P	<0,01	>0,05	<0,05	<0,01

Notă. * – corelație de intensitate mică; ** – corelație de intensitate mare

Este demonstrat deja în multiple studii că diametrele aortice ale pacienților-copii se află în strânsă legătură cu parametrii lor antropometrici. Acest fapt a fost demonstrat prin implementarea diferitor scoruri de apreciere a structurilor cardiace, care includ în formulă valori ale acestor indicatori (criteriu implicit), dar rămâne încă dificil de a aprecia rata unei expansiuni aortice de tip patologic prin prisma acestor scoruri. Analiza corelației dintre diametrele aortice și talia (cm), greutatea (kg) și ASC (m^2) a copilului confirmă ipoteza de mai sus, în cercetare fiind înregistrat un coeficient de corelare puternic de tip direct cu veridicitate statistică (I – $r=0,8^{**}$, $p<0,001$, II – $r=0,7^{**}$, $p<0,001$, III – $r=0,8^{**}$, $p<0,001$, IV – $r=0,8^{**}$, $p<0,001$, V – $r=0,7^{**}$, $p<0,001$, VI – $r=0,6^{**}$, $p<0,01$), (tabelul 34).

Tabelul 34. Analiza corelației dintre diametrele aortice și parametrii antropometrici cercetați

Variabilele	Talia (cm)	Greutatea (kg)	ASC (m ²)
I (coef. de corelare)	0,8**	0,7**	0,8**
P	<0,001	<0,01	<0,001
II (coef. de corelare)	0,7**	0,7**	0,7**
P	<0,01	<0,01	<0,001
III (coef. de corelare)	0,8**	0,7**	0,8**
P	<0,001	<0,01	<0,001
IV (coef. de corelare)	0,8**	0,8**	0,8**
P	<0,001	<0,001	<0,001
V (coef. de corelare)	0,7**	0,6*	0,7**
P	<0,01	<0,01	<0,01
VI (coef. de corelare)	0,6*	0,6*	0,6*
P	<0,01	<0,01	<0,01

Notă: * – corelație de intensitate mică; ** – corelație de intensitate mare;

codificare: Ø inelului valvular – I, Ø sinusului Valsalva – II, Ø joncțiunii sinotubulare – III, Ø aortei ascendente – IV, Ø arcului aortic – V, Ø aortei descendente – VI; FEVS-fracția de ejeție a ventriculului stâng; DTDVS-diametrul telediastolic al ventriculului stâng; DAS-diametrul atriului stâng;

Analiza tipurilor de dilatări la nivelul aortei ca factori de risc în complicațiile specifice aortopatiilor congenitale la copii. Având confirmate tipurile de AoC la copii și efectuând la etapa inițială repartiția lotului general în conformitate cu prezența sau absența unei dilatări aortice în raport cu indicii antropometrici (scorul Z), am considerat esențială aprecierea tipului acestei dilatări ca factor de risc în survenirea unei complicații de tip anevrism gigant și/sau disecție de aortă la lotul I de copii. Rezultatele obținute sunt prezentate în Figura 31.

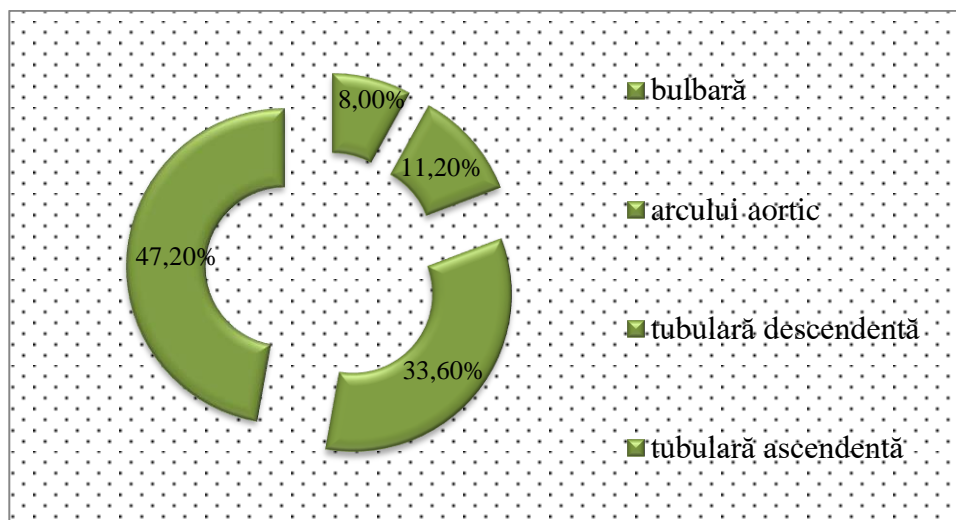


Figura 31. Tipurile de dilatări la copiii cu aortopatii congenitale

În cadrul cercetării efectuate, evaluând diametrele aortice dilatate, am constatat că pe primul loc se află dilatarea aortei ascendente, care de obicei prezintă o dilatare de tip tubular – 42 (47,2%) de copii. Pe locul doi se situează dilatarea de aorta descendentă – porțiunea istmică, înregistrată la 29 (33,6%) participanți în studiu. Ulterior, câte 10 (11,2%) cazuri au prezentat dilatare la nivelul diametrelor inelului valvular aortic și al arcului aortic transvers, iar la nivelul sinusului Valsalva – dilatare bulbară la doar 7 (8,0%) copii.

Analiza selectivă discriminantă a lotului de studiu a permis evidențierea a 6 factori de risc cu semnificație statistică pentru probabilitatea survenirii unei complicații specifice AoC: factorii demografici (vârsta), factorii geneticii (defecte genetice sindromice, nesindromice), factori anamnestici (vârsta copilului la stabilirea diagnosticului de AoC.), factori familiali (prezența rudelor gr. I-II cu AoC/complicații (anevrism, disecție, moarte subită), factorul hemodinamic (TA), factorii ce țin de tipul de dilatare aortică.

4.3. Factori cu rol de prognostic al complicațiilor aortopatiilor congenitale la copii

Depistarea timpurie și preîntâmpinarea dezvoltării zonei predispuse spre complicație în AoC la copii, prin studierea factorilor predictivi, a fost unul dintre obiectivul cercetării efectuate. În acest scop am evaluat un șir de factori cu valoare de prognostic în cadrul copiilor cu AoC predispuși la complicații.

Am constatat că factorii demografici (sexul,) nu are valoare predictivă și este ne semnificativ statistic. Deși **apartenența de sex**, a înregistrat o predominare a sexului masculin în ambele loturi, băieții cu AoC au un grad mai înalt de evoluție nefavorabilă în comparație cu fetițele: I_R: 37 (71,2 %) versus 15 (28,8%); II_R: 24 (61,5%) vs 15 (38,5%); $p > 0,05$.

În ceea ce privește **mediul de proveniență**, în ambele loturi a fost înregistrată prevalența mediului rural: I_R: 45 (86,5%) vs 7 (13,5%); II_R: 29 (74,4%) vs 10 (25,6%), $p > 0,05$; totuși acesta nu pare a fi un factor predictiv concludent privind evoluția favorabilă sau nefavorabilă.

După părerea noastră, **tipul AoC** ar trebui să fie un factor predictiv important în apariția unei complicații, însă s-a observat totuși că loturile respondenților au avut aproximativ aceeași predominanță de aortopatie, exceptând faptul că în lotul copiilor cu evoluție nefavorabilă au fost înregistrate **sindroame genetice**, iar la cei cu evoluție favorabilă, alterări ale substratului genetic nu au fost înregistrate: I_R: SAo – 22 (42,3%), CAo – 16 (30,8%), VAB – 12 (23,1%), sdr. genetice – 2 (3,8%) comparativ cu II_R: SAo – 20 (51,3%), CAo – 11 (28,2%), VAB – 7 (17,9%), sdr. genetice – 1 (2,6%), $p > 0,05$. Probabil, factorul genetic ar putea fi considerat unul din factorii de risc pentru un prognostic nefavorabil, dar acesta este încă subestimat de cercetători.

O altă grupă de factori cu potențial în instalarea unei complicații expansive aortice au fost cei ce țin de anamneza ginecologico-obstetricală a mamei și au prezentat o valoare statistică în

loturile studiate. Mamele copiilor cu o evoluție spre complicații au raportat un număr mai mare de avorturi, comparativ cu cele ale copiilor cu evoluție favorabilă: I_R – 12 (23,1%) versus II_R – 3(7,7%); p<0,05, (OR)- 0,9% .

Alți factori cu valoare predictivă în prognosticul complicațiilor la copiii cu AoC sunt **cei clinici**: starea generală la examenul primar, acuzele (scăderea toleranței la efort, tahipnee, sincope de efort), datele obiective (suflu sistolic patologic însemnat). *Starea generală* a copiilor cu AoC cu evoluție nefavorabilă și cu predispunere la complicații a fost calificată drept ”satisfăcătoare” la 4 (10,3%) copii din lotul celor cu AoC cu evoluție favorabilă; gravitate medie a stării generale a fost înregistrată la 45 (86,5%) participanți din lotul I_R versus 27 (69,2%) din lotul II_R; stare generală gravă a fost prezentă la 6 (11,5%) copii din lotul I_R și la 8 (20,5%) din lotul II_R; stare generală foarte gravă a fost înregistrată la un singur copil din lotul I_R, iar în lotul II_R au fost înregistrate 0 cazuri. *Scăderea toleranței la efort fizic* au acuzat 43 (82,7%) de subiecți din I_R vs 37 (94,9%) din II_R, (OR 2,2; p<0,05). *Tahipnee* a fost înregistrată la 14 (26,9%) copii din lotul I_R vs 18 (46,2%) din lotul II_R, cu o probabilitate de 2,3; p=0,05. *Sincopele de efort* de origine cardiovasculară sunt elemente esențiale într-o MCC de tip obstructiv, dar este paradoxal faptul că 7 (17,9%) pacienții cu AoC cu evoluție favorabilă au manifestat mai des sincope versus 2 (3,8%) cu evoluție nefavorabilă (p<0,02). Probabilitatea (OR) este de 5,4 pentru sincope, acest factor fiind considerat o complicație cauzală pentru pacienții expuși.

O caracteristică sugestivă a examenului obiectiv în cadrul AoC la copii este *suflul cardiac organic patologic*, mai frecvent cel sistolic. Astfel, 41 (78,8%) copii din primul lot și 38 (97,4%) din lotul II au prezentat acest criteriu, considerat drept factor cu potențial de prezicere a unei expansiuni aortice la pacienții cu AoC (OR 2,9; p<0,01).

Grupul **factorilor paraclinici** a cuprins: modificări electrocardiografice (DRC), elemente de remodelări cardiace și vasculare (HVS, diametrul inelului valvular aortic, diametrul sinusului Valsalva), alte componente ale parametrilor ecocardiografici (IVAo, DAD, DVD).

Modificări electrocardiografice reprezentate prin *dereglări de ritm cardiac* au fost înregistrate în ambele loturi de pacienți, dar cu o prevalență în lotul I_R – 16 (56,8%) vs II_R – 22 (30,8%); p<0,05. HVS a fost înregistrată în 16 (56,8%) cazuri în lotul I_R și în 22 (30,8%) cazuri în lotul II_R, (OR 2,9; p<0,05). Remodelări vasculare de tip dilatativ au fost depistate la nivel de inel valvular aortic și de sinus Valsalva. Scorul Z al *diametrului de inel valvular* raportat la aria suprafeței corporale la copiii din lotul I_R a depășit 2 DS în 13 (25,0%) cazuri, pe când în lotul II_R – în doar 2 (5,1%) cazuri, (OR 1,7; p<0,05). Scorul Z al *diametrului sinusului Valsalva* a înregistrat o valoare ≥ 2 DS la un număr mai mare de copii din lotul I_R, comparativ cu lotul II_R, respectiv 13 (25,0%) versus 3 (7,7%); OR1,5; p<0,05. Un alt factor cu valoare relativ predictivă l-a constituit *gradul insuficienței valvei aortice* (clasificată +,++,+++,++++), respectiv la 17

(58,6%) copiii cu dinamică nefavorabilă a fost prezentă IVAo+, la 12 (41,45%) – IVAo++, 0 cazuri IVAo+++ și 0 cazuri IVAo++++. În lotul copiilor cu dinamica favorabilă, IVAo+ a fost notată la 18 (69,2%), IVAo++ la 5 (19,2%) și IVAo+++ la 3 (11,5%) participanți, și 0 cazuri IVAo++++ (p=0,05).

Un criteriu în scop predictiv evaluat a fost modificările dimensiunii VS, care au demonstrat următoarele valori: în lotul cu evoluție favorabilă au fost 5 (12,8%) pacienți cu modificări de diametru (în prealabil crescut), (OR-0,9; p<0,05) versus 18 (34,6%). Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul A 3.35.

Prognosticul a fost calculat prin două metode statistice prima fiind cea a analizei regresiei logistice în care au fost calculate valorile coeficienților din ecuația analizei regresiei logistice unde s-au utilizat variabile de prognostic independente. Au fost obținute valori prognostice pozitive a variabilelor cercetate iar probabilitatea dezvoltării complicațiilor din AoC la copii în cazul dat a fost egală cu 0,996 sau 99,6%, (tabelul 35). Astfel putem afirma că la pacientul pediatric cu AoC și cu toți factorii menționați prezenți șansa de a dezvolta o anumită complicație de tip, anevrism, disecție sau ruptură de aortă este de 99,6%

Tabelul 35. Analiza parametrilor de prognostic la copiii cu aortopatii congenitale

Parametrii	Coeficientul (β)	ES	Criteriul Wald (χ ²)	P	ÎI (95%)	
AoC asociată	-1,72	0,55	9,80	0,00	0,06	0,52
Vârsta depistării AoC	0,00	0,00	4,17	0,04	1,00	1,01
Prezența sdr. genetice	-0,98	0,43	5,10	0,02	0,15	0,87
ASC	-0,05	0,01	21,5	0,00	0,92	0,97
Ø Sinusului Valsalva	2,48	1,01	6,02	0,01	1,64	86,4
Ø Ao ascendente	0,14	0,04	9,15	0,00	1,05	1,26
Constanta	2,82	1,53	3,40			

Notă: AoC-aortopatie congenitală; Sdr.-sindrom; ASC-aria suprafeței corporale; Ø-diametrul; Ao-aorta;

Pentru a fi realizată, o analiză matematico-statistică a lotului de copii (n=91) cu AoC și predispunere la complicații la 12 luni de la evaluarea inițială au fost evaluate datele clinice și cele ecocardiografice ale diametrelor aortice, fiind apreciat numărul celor cu AoC fără dilatare, cu unul și/sau mai multe diametre dilatate (conform scorurilor Z), obținându-se două subloturi: lotul I_R – 52 de copii cu dinamică nefavorabilă (doua și mai multe diametre dilatate); lotul II_R – 39 de copii cu evoluție favorabilă (fără dilatare sau cu doar un singur segment dilatat). Aceste două loturi au fost studiate prin prisma unor parametri evaluați, considerați factori cu potențial de prognostic pentru un prognostic nefavorabil. A fost efectuată comparația loturilor la subiecți cu evoluție favorabilă versus evoluție nefavorabilă.

Metodă utilizată a fost cea a analizei discriminante în care toți factorii clinico-paraclinici cercetați au fost supuși unei evaluări selective și minuțioase și în care s-au evidențiat șase factori importanți cu valoare semnificativă statistic, prin care se deosebesc cele două subgrupuri. Acești factori cu impact au fost: scăderea toleranței la efortul fizic, dilatarea diametrului aortic la nivel de valvă aortică, dilatarea diametrului aortic la nivel de joncțiune sinotubulară, dilatarea de diametru la nivel de aortă ascendentă, dilatarea aortei la nivel de arc și schimbările de diametru la nivelul ventriculului stâng (tabelul 36).

Tabelul 36. **Prognosticul survenirii complicațiilor la copiii cu aortopatii congenitale**

Parametrii	Lotul I_R; N=52	Lotul II_R; N=39
1. Scăderea toleranței la efortul fizic	43 (82,7%)	37 (94,9%)
2. Diametrul aortei la nivel de valvă aortică (Scor $Z \pm DS$)	1,65 \pm 0,14	0,51 \pm 0,21
3. Diametrul aortei la nivel de joncțiune sinotubulară (Scor $Z \pm 2DS$)	1,46 \pm 0,14	0,41 \pm 0,18
4. Diametrul la nivel de aortă ascendentă (Scor $Z \pm 2DS$)	2,38 \pm 0,12	1,90 \pm 0,12
5. Diametrul aortei la nivel de arc aortic (Scor $Z \pm 2DS$)	0,79 \pm 0,11	0,92 \pm 0,12
6. Diametrul telesistolic a ventriculului stâng (Scor $Z \pm 2DS$)	0,00 \pm 0,00	0,13 \pm 0,05
Prognosticul	78,85 (%)	71,79 (%)

Analiza discriminantă a acestor șase variabile ne permite prognozarea survenirii complicațiilor de tip: disecție, anevrism, ruptură de aortă la copiii cu AoC cu modificări de diametru aortic în 78,85% cazuri și la cei fără modificări de diametru aortic în 71,79 % cazuri.

SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Evoluția clinică nefastă a copiilor cu AoC, chiar și în cazul unei monitorizări stricte și a unui management terapeutic oportun, și dezvoltarea complicațiilor severe ce se pot instala instantaneu, au constituit temeiul stringent de abordare ca proiect de cercetare în cadrul Clinicii republicane de cardiologie pediatrică.

În continuare facem o sinteză a rezultatelor obținute urmărind scopul și obiectivele de cercetare propuse.

Discuția rezultatelor cu privire la aspectele demografice și geografice ale copiilor cu AoC cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei

Cercetarea efectuată prezintă o clasificare a prevalențelor AoC la copii pe grupe de vârstă și conform apartenenței de sex – date neînregistrate anterior. Astfel, în repartiziile copiilor pe loturi conform vârstei au fost înregistrate următoarele rezultate: lotul I a fost constituit din 89 de copii (59,3%), dintre care 18 (20,2%) cu vârsta ≤ 1 an (≤ 12 luni), 11 (12,4%) cu vârsta în intervalul de 1–5 ani (12–60 luni), 29 (32,6%) cu vârsta între 5 și 12 ani (60–144 luni) și 31 (34,8%) cu vârsta >12 ani. Lotul II a fost format din 61 (40,6%) de copii, dintre care unul (1,6%) cu vârsta mai mică de ≤ 1 an (≤ 12 luni), 10 (16,4%) cu vârsta între 1 și 5 ani (12–60 luni), 26 (42,6%) de 5–12 ani (60–144 luni) și 24 (39,6%) mai mari de 12 ani ($\chi^2 = 11,48$; $p < 0,01$).

Se observă o prezență a AoC cu schimbări de diametru la nivelul aortei (scor $Z > 2DS$) la subiecții cu vârsta ≤ 1 an (≤ 12 luni) în 20,2% cazuri, confirmând posibilitatea de instalare a complicațiilor de tip expansiv (dilatare, disecție, ruptură de aortă) de la vârste fragede.

S-a estimat că în funcție de intervalul de vârstă, AoC predomină la copiii cu vârstele cuprinse între 61 și 144 de luni (5-12 ani) și la cei mai mari de 144 luni (12 ani). Date similare la copii în literatură, pentru comparație, nu au fost constatate, dar conform studiilor efectuate la adulți, riscul survenirii unei complicații crește odată cu vârsta și evoluția bolii, iar acest risc este dublu la sexul masculin [133, 156, 162]. Luând în considerație faptul că studiul acestor indicatori nu a fost unul din obiectivele cercetării, parametrii dați au fost calculați în limita unui eșantion aleatoriu, care a cuprins anumite criterii de includere. Probabil că aceste aspecte demografice mai degrabă ar trebui interpretate ca factori de risc pentru complicațiile aortopatiilor congenitale, dar nu ca date de incidență.

În studiul efectuat s-a estimat că atât în lotul de subiecți cu AoC cu schimbări de diametru la nivelul aortei, cât și în lotul celor cu AoC fără schimbări de diametru aortic au predominat pacienții din **localitățile rurale**: în lotul I – 74 (83,1%) de copii, iar în lotul II – 51 (83,6%), comparativ cu 15 (16,9%) și, respectiv, 10 (16,4%) copii cu proveniență urbană ($p > 0,05$).

Probabil, explicația ar fi accesul mai mare a copiilor din zonele rurale în Clinica de cardiologie pediatrică republicană.

Discuția rezultatelor cu privire la tipul AoC și al complicațiilor la copiii cu AoC cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei

Analiza repartizării conform tipului de AoC a demonstrat prevalarea în ambele loturi a SAo, urmată de CAo, VAB și cel mai mic procent înregistrat de sindroamele genetice cu afectare de aortă ($p > 0,05$), acest fapt fiind datorat specificității clinicii în care s-a desfășurat cercetarea, deoarece spre ea sunt îndreptați majoritatea copiilor cu MCC, pe când cei cu sindroame genetice sunt evaluați și în alte centre specializate.

Conform tipului de AoC în loturi, SAo a fost înregistrată la 34 (38,2%) de copii din lotul I și la 23 (37,7%) din lotul II; CAo a fost prezentă la 30 (33,7%) de participanți din lotul de bază și la 18 (29,5%) din lotul de control; VAB a fost atestată la 21 (23,6%) de subiecți din lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei și la 2 (3,3%) copii din lotul fără schimbările respective, iar sindroame genetice care implică afectarea aortei au fost prezente la 4 (4,5%) participanți din lotul cu scor $Z > 2 DS$ și la 2 (3,3%) din lotul de control ($p > 0,05$).

Conform datelor din Ghidul Societății Europene de Cardiologie (2014), bicuspidia valvei aortice (VAB) este una dintre cele mai frecvente anomalii congenitale valvulare cardiace, cu o prevalență la naștere de 1-2%, iar coarctăția de aortă reprezintă 5-8% din toate defectele cardiace congenitale. Prevalența formei izolate este 3 din 10,000 de nou-născuți vii.

Pentru dezvoltarea unei complicații severe, destul de sugestiv este tipul de dilatare pe care mai frecvent îl prezintă copiii cu AoC [41, 50]. La participanții în studiu, dilatarea tubulară a aortei ascendente a prevalat în tandem cu dilatarea aortei descendente, iar dilatarea de tip bulbar și a arcului aortic s-a întâlnit mai rar. Evaluând consecutiv diametrele aortice dilatate, în cadrul cercetării am constatat că pe primul loc se află dilatarea aortei ascendente care, de obicei, prezintă o dilatare de tip tubular în 42 (47,2%) de cazuri. Pe locul doi se situează dilatarea de aortă descendentă, în 29 (33,6%) cazuri, la nivelul arcului aortic transvers în 10 (11,2%) cazuri. Iar diametrul sinusului Valsalva dilatat (o dilatare bulbară) a fost prezent la copiii din studiu în doar 7 (8%) cazuri. Datele obținute corespund cu cele prezente în literatură, unde se menționează că mai frecvent se înregistrează un anevrism sau o disecție la nivel de aortă ascendentă sau descendentă decât o dilatare bulbară, care are o rată mai mare în sindroamele genetice [33, 42, 62]. Boala toracică aortică afectează 3-6 din 100.000 de persoane per an. Pe plan internațional, sunt studii populaționale ce prezintă o incidență anuală variind de la 6 cazuri la 100.000 populație (studiu britanic) până la 9,1 la 100.000 femei sau la 16,3 la 100.000 bărbați (studiu suedez) [79, 136, 157].

Discuția rezultatelor cu privire la parametrii anamnestici și cei clinici ai copiilor cu AoC cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei

Particularitățile parametrilor anamnestici și clinici au prezentat diferențe minore între cele două loturi de copii cu AoC. Studiul unor elemente ale anamnezei a constatat prezența unor factori de risc ce ar putea conduce la dezvoltarea complicațiilor: masă mică la naștere ($p > 0,05$), prezența altor malformații congenitale ($p > 0,05$), prezența AoC la rudele de gradele I-II ($p < 0,05$), vârsta pacientului la stabilirea diagnosticului de Ao ($p < 0,05$), vârsta la efectuarea intervenției chirurgicale pe cord ($p > 0,05$), prezența intervenției chirurgicale pe cord ($p > 0,05$), terapia medicamentoasă utilizată (BB, IECA, IA, simptomatice, $p > 0,05$).

În cercetarea desfășurată s-a estimat de asemenea că, indiferent de prezența/absența schimbărilor de diametru la nivelul aortei, copii au prezentat aceeași paletă simptomatică, fără diferențe statistice: dispnee, tahipnee, stări presincope, sincope, durere precordială, fatigabilitate ($p > 0,05$).

Evaluarea unor parametri hemodinamici și respiratori a demonstrat că FR și FCC au avut valori mai mari la participanții din lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei comparativ cu lotul fără schimbări de diametru aortic (FR – $p < 0,05$; FCC – $p < 0,01$), TAs medie a prezentat diferență statistică pe grupe de vârstă ($p < 0,05$), iar saturația în oxigen a hemoglobinei în sângele arterial la nivelul membrelor superioare nu a prezentat o diferență statistică între loturi ($p > 0,05$), iar la nivelul membrelor inferioare au fost înregistrate valori mai mici decât cele admisibile, precum și o diferență statistică ($p < 0,01$).

Similitudinea indicilor anamnestici și a unor parametri clinici (paleta simptomatică) în ambele loturi explică subtilitatea diferențierii unei AoC cu predispunere la complicații față de cei fără și a tabloului clinic sărac într-o AoC, chiar și cu o expansiune incipientă ca dilatarea aortică.

Rezultatele cercetării confirmă impactul substratului genetic și al factorilor anamnestici în evoluția unei AoC și/sau a unei complicații a AoC la copii. Date similare sunt înregistrate și în literatura de specialitate [13].

Discuția rezultatelor cu privire la parametrii antropometrici, hemodinamici, respiratori, din hemoleucogramă, biochimici, radiologici, electrocardiografici și ecocardiografici la copiii cu AoC cu sau fără schimbări de diametru la nivelul aortei

Parametrii antropometrici și cei ecocardiografici joacă un rol important în aprecierea unei complicații de tip expansiv în AoC la copii, pe când cei biochimici, electrocardiografici și radiologici au sensibilitate și specificitate reduse.

În cercetarea efectuată, analiza unor parametri biochimici a demonstrat lipsa unei diferențe statistice a valorilor acestora în loturi ($p > 0,05$), iar studiul coeficientului de corelație cu alți indicatori clinico-paraclinici (diametrele aortice – I, II, III, IV; ASC, FEVS) a demonstrat

prezența unei corelații de intensitate medie și de tip direct. ALAT-ul a prezentat un coeficient de corelație pozitiv de intensitate moderată cu toți indicatorii enumerați, ($p < 0,01$); ASAT-ul – o corelație pozitivă puternică cu diametrele aortice (excepție – diametrul III) și ASC, FEVS ($p < 0,01$); CK-MB – o corelare directă medie cu diametrele aortice (excepție – diametrul IV), ASC, și FEVS ($p < 0,01$); LDH – o corelație pozitivă medie doar cu parametrii antropometrici ($p < 0,05$).

La examenul radiologic, date de majorare a dimensiunilor VS, VD, proeminarea butonului aortic, mărirea hilurilor pulmonare, au fost înregistrate atât la copiii din lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei, cât și la cei fără schimbări, cu lipsa unei diferențe statistice ($p > 0,05$; excepție – indicele cardiotoracic, care a prezentat o valoare mai mare în rândul copiilor din lotul I vs lotul II, $p < 0,05$).

Analiza variabilității parametrilor electrocardiografici a înregistrat tulburări de ritm și de conducere, precum și HVS în ambele loturi, fără diferențe statistice.

Analiza unor indicatori antropometrici (greutate, înălțime, aria suprafeței corporale) a fost efectuată pe grupă de vârstă ($p < 0,001$), având ca scop aprecierea diametrelor aortice în raport cu suprafața corporală, calculate în baza înălțimii și a greutății corporale. Valori ale scorului Z ale celor șase diametre aortice (I, II, III, IV, V, VI) la copiii cu AoC, ce au depășit două deviații standard, au fost la mai mult de 50% din lotul total: la inelul valvular – 31,5% cazuri ($p=0$), sinusul Valsalva – 25,8% ($p=0$), joncțiunea sinotubulară – 7,9% ($p < 0,05$), Ao ascendentă – 50,6% cazuri ($p=0$), arcul aortic – 14,6% ($p < 0,01$), Ao descendentă – 42,7% cazuri ($p=0$). De asemenea, prin prisma scorului Z a fost înregistrată și asocierea a două sau mai multe diametre majorate, respectiv: V+VI – 1,1%, IV+VI – 7,9%, IV+V+VI – 1,1%, III+IV+V+VI – 1,1%, II+III – 1,1%, II+IV – 2,2%, II+IV+VI – 1,1%, II+III+IV – 1,1%, II+III+IV++V+VI – 1,1%, I+V – 2,2%, I+V+VI – 1,1%, I+IV – 1,1%, I+IV+VI – 4,5%, I+III+IV – 2,2%, I+II – 7,9%, I+II+IV – 2,2%, I+II+IV+VI – 3,4%, I+II+III+VI – 1,1% ($p < 0,05$). În literatură lipsesc date similare privind populația pediatrică.

Dilatarea aortei este întâlnită frecvent la pacienții cu AoC [93]. Tipurile de dilatare aortică diferă în anumite aortopatii congenitale și în cele genetice. Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie (2014), la persoanele cu sindrom Marfan, dilatarea aortei este de obicei maximă la nivelul sinusurilor Valsalva, ceea ce duce la o ectazie anuloaortică [36, 46, 125], dar poate fi înregistrată și la cei fără fenotip marfanoid [135, 143]. În bicuspidia aortică și SAo, dilatarea este descrisă de obicei la nivelul sinusurilor Valsalva, la nivelul aortei ascendente supracoronare sau la nivelul joncțiunii sinotubulare (forma cilindrică) [157, 183, 185].

Există o corelare puternică între cele șase diametre aortice apreciate la ambele loturi, cu impact direct asupra expansiunii aortice de la un segment la altul, favorizând dezvoltarea unei

complicații în cadrul AoC la copii. Analiza corelațională dintre diametrele aortice și ASC pentru fiecare segment aortic a demonstrat prezența unor corelații puternice ($r=0,6-0,8$, $p<0,001$).

La copiii cu AoC, complicațiile au o corelare puternică cu alți parametri ecocardiografici – cei ce țin de partea stângă a cordului (DTDVS, DTSVS, DAS), care se măresc concomitent cu diametrele aortice. Studiul coeficientului de corelație între diametrele aortei și unii parametri ecocardiografici a înregistrat următoarele rezultate: FEVS – o corelație de intensitate slabă cu diametrele I și II ($p<0,01$), o corelație slabă indirectă cu diametrul III ($p<0,05$) și corelație negativă fără veridicitate statistică cu diametrele IV, V, VI ($p<0,05$); DTDVS – un coeficient de corelație cu diametrele aortice I, II, III, IV ($p<0,01$), V și VI ($p<0,05$), DAS – un coeficient de corelare înalt cu diametrele I, II, III și IV ($p<0,01$) și o corelație medie cu diametrele V, VI ($p<0,05$). În studiul efectuat nu a fost atestată scăderea funcției sistolice a VS în loturile de copii ($p>0,05$), iar funcția diastolică a VS nu a fost evaluată.

Studiul insuficiențelor valvulare la copiii cu AoC înrolați în cercetare a depistat insuficiența valvei aortice (cu diferență statistică între loturi, $p<0,05$), mitrale (fără diferență statistică, $p>0,05$), tricuspide (fără diferență statistică, $p>0,05$) și pulmonare (fără o diferență statistică între loturi, $p>0,05$).

Conform unei revizii a literaturii efectuate de Katrien Francois în anul 2015, ”dilatarea rădăcinii aortei sau a rădăcinii neoaortice nu poate fi considerată o caracteristică autonomă, ci trebuie să fie privită ca parte a aorto-ventriculului complex, cuprinzând ventriculul sistemic, supapa aortică, rădăcina aortică și peretele vascular aortic în totalitate” [94].

Discuția rezultatelor obținute privind particularitățile imagistice ale aortei la copiii cu AoC, depistate prin tomografie computerizată

În cadrul studiului a fost creat un sublot de pacienți-copii selectați după tipul AoC și riscul înalt de dezvoltare a complicațiilor, la care au s-a efectuat angiografia aortei prin TC, cu evaluare în regim tridimensional a diametrelor și a geometriei acesteia, înregistrând o medie de $0,43\pm 0,09$ a diametrelor aortice raportate la ASC, iar fiind interpretate prin intermediul scorului Z, 50% din copii au prezentat un scor $Z \geq 2$ DS și 50% – un scor $Z \leq \pm 2$ DS. Au predominat copiii de vârstă fragedă: 1 lună – 30%, 2 luni – 20%, 96 de luni – 20%. Complicațiile apar din cauza mecanismului obstructiv sever, însoțit de cel cu rol de compensare, predominând dilatarea tubulară a aortei descendente.

Tomografia computerizată asigură o evaluare a aortei cu o precizie mai înaltă, utilizând seturi de date 3D [37, 68], iar pentru evaluarea rădăcinii și porțiunii ascendente, cele mai bune rezultate sunt obținute în concordanță cu ECG [188].

Dimensiunile normale ale aortei toracice la adulți sunt stabilite prin TC, pe când la copii acestea nu sunt standardizate [91, 109]. Potrivit unui studiu retrospectiv efectuat de Muhs B.E. et

al., există o relație liniară directă între dimensiunile aortei și vârsta pacientului, analizând diametrele aortei toracice măsurate la trei nivele prin TC la 117 participanți, cu vârste cuprinse între 2 săptămâni și 19 ani, facilitând astfel și procesul de evaluare a dimensiunilor aortei în cadrul populației pediatrice [128].

De asemenea, este demonstrat că la subiecții cu suspectare a disecției de aortă, TC este argumentată ca metodă inițială de evaluare, fiind considerată un instrument imagistic de elecție în detectarea disecției de aortă sau a hematomului intramural (sensibilitate de 100%, specificitate de 98%) [201]. Totodată, utilizarea radiațiilor ionizante limitează aplicarea acestora la copii, precum și la evaluarea în dinamică [187].

O revizuire recentă a metodelor ecocardiografice a evidențiat lacune în studiul morfometriei aortei, iar cercetările recente sunt orientate spre evaluarea prin intermediul tomografiei computerizate. Într-un studiu aprobat de consiliul instituțional de evaluare (Universitatea din Arkansas pentru Științe Medicale, Little Rock, Ark), 5% din 137 de copii au prezentat valori ale scorului $Z \geq 2$ DS (populație sănătoasă), respectiv se impune evaluarea subiecților pediatrici în funcție de datele obiective, dar suplimentar se va ține cont de faptul că valorile din afara intervalului normal sunt compatibile cu anevrismul sau hipoplazia aortei [72].

Discuția rezultatelor cu privire la analiza evoluției valorilor diametrelor la copiii cu AoC, cu urmărirea de durată de 6 și de 12 luni

Urmărirea de durată la 6 luni a valorilor scorurilor Z ale diametrelor aortice în cadrul lotului de cercetare nu a prezentat diferențe statistice la nici un nivel al diametrului aortic, pe când la evaluarea la 12 luni de la inițial au fost apreciate modificări de creștere a diametrelor aortice la nivelul: inelului valvular ($p < 0,01$), aortei ascendente ($p < 0,01$), arcului aortic ($p < 0,001$) și aortei descendente ($p < 0,001$). În lotul II evoluția scorurilor Z a diametrelor aortei toracice la 6 luni a înregistrat o creștere semnificativă la nivelul arcului aortic ($p < 0,001$) și cel al aortei descendente ($p < 0,05$), pe când la 12 luni de la inițial au prezentat valori crescute la nivelul diametrului de inel valvular ($p < 0,01$), diametrului de arc aortic ($p < 0,001$) și aortă descendentă ($p < 0,01$).

Grupurile de lucru ale Societății Europene de Cardiologie recomandă supravegherea pacienților cu patologie aortică pe tot parcursul vieții, indiferent de strategia inițială de tratament (medical, intervențional sau chirurgical), având ca scop stabilirea ritmului de creștere aortică prin ecocardiografie transtoracică, iar pentru verificarea rezultatelor – aplicarea TC sau RMN [116, 117]. Dacă zona predispusă spre dilatare este localizată la nivelul aortei proximale, ecografia transtoracică este suficientă pentru screening [123], fiind considerată și o modalitate imagistică excelentă pentru măsurarea seriată a diametrelor aortice în dinamică, precum și pentru alegerea momentului terapeutic oportun [35, 40, 90, 105].

Studiile efectuate pe adulți au demonstrat că la persoanele sănătoase, diametrul aortei nu depășește de obicei 40 mm, iar rata de expansiune a diametrului aortic este de aproximativ 0,9 mm la bărbați și 0,7 mm la femei pentru fiecare decadă de viață. La pacienții cu sindromul Marfan, creșterea diametrului aortic constituie 0,5–1 mm/an, pe când la cei cu sindromul Loeys-Dietz poate fi de peste 10 mm/anual, ducând la deces la o vârstă medie de 26 de ani [34, 101, 112].

Date concludente despre rata expansiunii aortice la copii nu sunt înregistrate în literatură, ceea ce face dificilă detectarea unei expansiuni patologice versus una fiziologică [207], deși cercetătorii din cadrul unui institut de chirurgie din Moscova (2012), evaluând rezultatele ecocardiografice ale unor copii cu vârsta de $13 \pm 3,2$ ani și cu o suprafață corporală în limitele de $0,9\text{--}1,64\text{ m}^2$ (în medie $1,4 \pm 0,3\text{ m}^2$), au constatat că VAB decurge cu dilatare aortică. Rădăcina aortică dilatăată a fost găsită la 11 (18,3%) copii, care la 16 (26,7%) copii a crescut în dimensiuni la o urmărire de cel puțin 52 de luni. Nu a fost înregistrată nicio relație între dilatarea aortică și morfologia și funcția valvei aortice, valorile tensiunii arteriale sistolice, diastolice medii. S-a demonstrat că dilatarea aortică poate fi localizată la orice nivel și se poate dezvolta la orice vârstă; în acest context, obiectivele trebuie să se orienteze spre o examinare specifică a copiilor cu AoC, în special o urmărire de durată la cel puțin 12 luni [206].

Discuția rezultatelor privind factorii de risc ai complicațiilor specifice aortopatiilor congenitale la copii

În cercetare au fost evidențiați factorii de risc cu potențial de dezvoltare a unei complicații (demografici, genetici, anamnestici, familiali, hemodinamici, morfometrici), care ar condiționa evoluția nefavorabilă a unei AoC – dilatare, anevrism, disecție, ruptură de aortă.

Un factor de risc a fost considerat datele anamnestice pozitive pentru AoC, care au prevalat în lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei, comparativ cu lotul în care aceste schimbări lipseau ($p < 0,05$). Alt factor de risc cu potențial de dezvoltare a unei complicații a AoC l-au constituit factorii genetici și cei familiali, având o prevalență mai mare în lotul I versus lotul II ($p < 0,05$). Factorii demografici precum vârsta (copii cu vârsta < 12 luni cu o prevalență mai mare în lotul I, iar cei de 13–60 luni, 61–144 luni și > 144 de luni – în lotul II ($p < 0,01$) au fost luați în considerație ca și potențial de implicare în evoluția nefavorabilă a AoC la copii. Parametrii hemodinamici: TAs medie elevată la copiii din lotul cu schimbări de diametru la nivelul aortei comparativ cu lotul fără aceste schimbări, în cazul în care în acest lot predomină copiii cu vârsta < 12 luni ($p < 0,05$) au fost considerați de asemenea ca factori de risc de dezvoltare a unei complicații în AoC. Tipul AoC, conform rezultatelor obținute, are un rol important în apariția dilatării, anevrismului, disecției, rupturii de aortă, în studiu fiind înregistrate nu numai AoC ca

entități izolate (SAo, CAo, VAB, sdr. genetice), dar și combinații valvulo-vasculare (VAB+SAo, VAB+CAo, VAB+sdr. genetic etc.; $p>0,05$).

La evaluarea scorului Z al celor șase diametre aortice în funcție de tipul aortopatiei congenitale/genetice s-a obținut un scor ≥ 2 DS la nivelul: diametrului inelului valvular aortic în SAo în 12,3% cazuri, CAo – 22,9%, VAB – 20,5%, sdr. genetice – 33,3% ($p>0,05$); diametrului sinusului Valsalva în SAo – 10,5%, CAo – 25%, VAB – 10,3%, sindroamele genetice – 16,7% cazuri ($p>0,05$); diametrului joncțiunii sinotubulare în SAo – 1,8%, CAo – 8,3%, VAB – 5,1%, sindroamele genetice – 0 cazuri ($p>0,05$); diametrului aortei ascendente în SAo – 36,8%, CAo – 20,8%, VAB – 28,2%, sindroamele genetice – 50,0% cazuri ($p>0,05$); diametrului arcului aortic în SAo – 3,5%, CAo – 20,8%, VAB – 2,6%, sindroamele genetice – 0 cazuri ($p<0,01$); diametrului aortei descendente în SAo – 31,6%, CAo – 22,9%, VAB – 20,5%, sindroamele genetice – 16,7% cazuri ($p>0,05$).

Analiza tipurilor de dilatări la nivelul Ao ca factori de risc în complicațiile AoC la copii a constatat că pe primul loc se află dilatarea aortei ascendente, care de obicei prezintă o dilatare de tip tubular 42 (47,2%); pe locul doi se situează dilatarea aortei descendente, porțiunea istmică 29 (33,6%), apoi dilatarea crosei aortice în 10 (11,2%) și dilatarea bulbară în 7 (8%) cazuri. Asocierea de segmente dilatate ale Ao a constituit 7,9% dilatare de diametre la nivelul a două porțiuni aortice diferite: segmentul aortei ascendente cu segmental celei descendente și nivelul inelului valvular aortic cu porțiunea sinusului Valsalva, 4,5% dilatare de diametre aortice concomitent la nivelul inelului valvular aortic și porțiunea istmică a aortei descendente, restul combinațiilor fiind înregistrate în cazuri unice.

Analiza corelației dintre diametrele aortice cu unii factori de risc în AoC la copiii din lotul de bază a înregistrat un coeficient de corelare a vârstei copiilor cu diametrele aortice – de intensitate medie sau puternică, de tip direct ($p<0,01$), a greutateii la naștere – de intensitate slabă, de tip direct (doar în cazul diametrului arcului aortic, $p<0,05$), a vârstei la care s-a depistat AoC primar – directă de intensitate slabă sau medie ($p<0,05$), a vârstei la care copiii cu AoC au fost supuși unui tratament chirurgical – de intensitate medie sau puternică, de tip direct, în special cu I, II, III și IV ($p<0,01$), a parametrilor antropometrici – o corelație puternică directă ($p<0,001$).

Ghidul Societății Europene de Cardiologie (2014) menționează că la adulți diametrele Ao sunt influențate de câțiva factori de risc – vârsta, sexul, suprafața corporală și presiunea arterială la pacienți, confirmate prin rezultatele mai multor cercetări [127]. În cadrul unui studiu retrospectiv (2018), 53 de pacienți cu CAo identificați prin angio-TC au fost cercetați în scopul determinării factorilor predictivi pentru dilatare de aortă. Diametrele aortice au fost măsurate la șase nivele diferite, fiind standardizate prin intermediul scorurilor Z, pe baza rădăcinii pătrate a suprafeței corporale. În baza rezultatelor obținute s-au stabilit criterii și direcții noi pentru a

evalua factorii de risc pentru dilatarea aortică, incluzând vârsta, gradul de îngustare și alte malformații. Într-o meta analiză recentă, folosind datele a 15,475 de pacienți adulți cu aneurisme ale aortei abdominale, fumatul activ a fost asociat cu o rată crescută a expansiunii aneurismale de 0,35 mm/an, ceea ce este de două ori mai rapid decât creșterea expansiunii la nefumători [35, 90, 150]. Acest factor ar trebui luat în considerație și la copii, ținând cont de prezența viciilor, inclusiv fumatul activ/pasiv, în perioada copilăriei [182]

Discuția rezultatelor privitor la factorii de risc cu rol de prognostic al complicațiilor aortopatiilor congenitale la copii

Grupul factorilor predictivi au fost cei clinici și paraclinici: scăderea toleranței la efortul fizic, dilatarea diametrului aortic la nivel de valvă aortică, dilatarea diametrului aortic la nivel de joncțiune sinotubulară, dilatarea de diametru la nivel de aortă ascendentă, dilatarea aortei la nivel de arc și schimbările de diametru la nivelul ventriculului stâng, asociați cu complicații dilatative cu diferit grad de avansare și au avut un rol predictiv în selectarea pacienților cu AoC ce prezintă risc sporit de complicație severă (anevrism, disecție, ruptură).

Analiza discriminantă a acestor șase variabile ne permite prognozarea survenirii complicațiilor de tip: disecție, aneurism, ruptură de aortă la copiii cu AoC cu modificări de diametru aortic în 78,85% cazuri și la cei fără modificări de diametru aortic în 71,79% cazuri.

Rezultatele obținute corespund cu datele studiilor recente [27, 192].

În baza cercetării efectuate, am elaborat și am propus spre implementare un model integrat de algoritm al complicațiilor aortopatiilor congenitale la copii, având ca fundament: *Ghidul Societății Europene de Cardiologie cu privire la diagnosticul și tratamentul bolilor de aortă* (2014), *Ghidul Asociației Americane de Cardiologie/Colegiului American de Cardiologie cu privire la diagnosticul și managementul pacienților cu boli ale aortei toracice* (2010).

Limitele studiului

Proiectul de cercetare s-a derulat în mare parte într-un singur centru de pacienți, acest centru fiind în prealabil unul terapeutic și nu unul combinat sau cardio-chirurgical. Numărul de pacienți a fost unul relativ mic pentru unele tipuri de aortopatii congenitale în special cele genetice. Durata scurtă de monitorizare pentru aprecierea complicațiilor de gen aneurisme, disecții aortice. Un alt număr redus de pacienți au fost cei evaluați prin morfometria aortică tomografică, luând în considerație necesitatea unei argumentări riguroase datorită efectelor adverse posibile (razelor x, substanța de contrast).

CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI

Concluzii generale

1. În studiul efectuat s-a constatat că la copiii cu aortopatii congenitale (AoC) cu/ fără modificări de diametre aortice în creștere nu există diferențe în ceea ce privește aspectele clinico-paraclinice (simptomatologie, date de laborator, instrumentale – ECG 12 derivații standard, Rg cutiei toracice), confirmându-se subtilitatea și dificultatea diferențierii unei AoC predispușe pentru, disecție, anevrism sau ruptură aortică.

2. În rezultatul cercetării copiilor cu aortopatii congenitale/genetice s-a confirmat prezența dilatării aortice (scorul $Z > 2DS$) **în coarctăție de aortă**: la nivelul diametrului inelului valvular (22,9%), sinusului Valsalva (25,0%), joncțiunii sino-tubulare (8,3%) și a arcului aortic (20,8%); **în stenoza aortei și valva aortică bicuspidă**: la nivelul diametrului aortei ascendente (36,8%) și descendente (31,6%); **în sindroamele genetice**: la nivelul diametrului inelului valvular (33,3%) și al aortei ascendente (50,0%); analiza coeficientul de corelație între cele 6 diametre certifică ipoteza conform căreia o dilatare la cel puțin un segment aortic devine un factor de risc pentru dezvoltarea acesteia și la celelalte nivele ale arcului aortic.

3. În studiul efectuat, urmărirea de durată la 6 luni a valorilor scorurilor Z ale diametrelor aortice în cadrul lotului de cercetare nu a prezentat diferențe statistice la nici un nivel al diametrului aortic, pe când la evaluarea la 12 luni de la inițial au fost apreciate modificări de creștere a diametrelor aortice la nivelul: inelului valvular ($p < 0,01$), aortei ascendente ($p < 0,01$), arcului aortic ($p < 0,001$) și aortei descendente ($p < 0,001$). În lotul II evoluția scorurilor Z a diametrelor aortei toracice la 6 luni a înregistrat o creștere semnificativă la nivelul arcului aortic ($p < 0,001$) și cel al aortei descendente ($p < 0,05$), pe când la 12 luni de la inițial au prezentat valori crescute la nivelul diametrului de inel valvular ($p < 0,01$), diametrului de arc aortic ($p < 0,001$) și aortă descendentă ($p < 0,01$).

4. În studiul vizat au fost identificați 6 factori de risc cu semnificație statistică pentru probabilitatea survenirii unei complicații specifice aortopatiilor congenitale: factorii demografici (vârsta), factorii geneticii (defecte genetice sindromice, nesindromice), factorii anamnestici (vârsta copilului la stabilirea diagnosticului de aortopatie congenitală), factorii familiali (prezența rudelor de gr. I-II cu AoC/complicații (anevrism, disecție, moarte subită), factorul hemodinamic (TA), factorii ce țin de tipul de dilatare aortică $p < 0,05$).

5. Analiza discriminantă a grupului de factori predictivi (scăderea toleranței la efort fizic, dilatarea diametrului aortic la nivel de valvă aortică, joncțiune sinotubulară, aortă ascendentă, arc aortic și schimbările de diametru la nivelul ventriculului stâng) a permis prognozarea survenirii complicațiilor de tip: disecție, anevrism, ruptură de aortă la copiii cu

aortopatii congenitale și modificări de diametru aortic în 78,85% cazuri și la cei **fără modificări de diametru aortic** în 71,79% cazuri.

6. Rezultatele obținute permit elaborarea și înaintarea spre implementare a unui model integrat de algoritm privind complicațiile aortopatiilor congenitale la copii în baza *Ghidului Societății Europene de Cardiologie cu privire la diagnosticul și tratamentul bolilor de aortă* (anul 2014), *Ghidului Asociației Americane de Cardiologie/Colegiului American de Cardiologie cu privire la diagnosticul și managementul pacienților cu boli ale aortei toracice* (anul 2010).

Recomandări practice

1. Copii cu patologie aortică necesită o urmărire pe toată durata vieții, indiferent de strategia inițială de tratament (medical, intervențional sau chirurgical), cu o evaluare clinică, cu reevaluare a terapiei și a imagisticii aortei. Această urmărire necesită efectuarea morfometriei aortei, cu calcularea scorurilor Z ale diametrelor aortice o dată la 12 luni.

2. Se recomandă de creat un registru pentru copiii cu aortopatii congenitale, în care se va ține o evidență a dinamicii diametrelor aortice, stabilite ecocardiografic și, la necesitate, prin angio tomografie computerizată.

3. Se propune colaborarea cu alte centre care au în evidență copii cu boli aortice congenitale (centre genetice, de chirurgie a inimii), cu implementarea aceluiași principii unanime de supraveghere a copiilor cu aortopatii congenitale și luarea unei decizii comune în cazul depistării unei complicații.

Impactul studiului doctoral prezentat se poate exprima prin:

Impactul clinic – implementarea algoritmului de monitorizare și prevenire a complicațiilor AoC la copii, cu monitorizarea consecventă prin bilanțul tipurilor de AoC și sesizarea predisunerii la complicații severe de tip anevrism, disecție, ruptură de aortă prin aprecierea procesului expansiv aortic (dilatarea aortei – complicație incipientă).

Impactul educațional: rezultatele cercetării vin ca un suport pentru medicii-pediatri, cardiologi, cardiochirurghi și geneticieni, pot fi distribuite ca informații medicale utile la diferite congrese /simpozioane/workshop-uri și pot fi publicate în reviste de specialitate din țară și de peste hotare. Cât privește pacienții înrolați în studiu și familiile lor, toți au beneficiat de o informare amplă cu privire la complicațiile specifice AoC.

Impactul social: reducerea morbidității prin complicațiile specifice AoC la copii, cu sporirea calității vieții acestora.

Impactul economic: contribuția financiară redusă a serviciilor de asistență medicală prin implementarea unui diagnostic timpuriu, evitarea complicațiilor acestor patologii și selectarea unui tratament optim.

BIBLIOGRAFIE

1. Aboyans V, Bataille V, Bliscaux P, Ederhy S, Filliol D, Honton B, et al. Effectiveness of screening for abdominal aortic aneurysm during echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2014 Oct 1;114(7):1100-4. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2014.07.024](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.07.024) [accesat la 04.03.2020]
2. Apfaltrer P, Schymik G, Reimer P, Schroefel H, Sueselbeck T, Henzler T, et al. Aortoiliac CT angiography for planning transcatheter aortic valve implantation: aortic root anatomy and frequency of clinically significant incidental findings. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Apr;198(4):939-45. Disponibil la : [10.2214/AJR.11.7231](https://doi.org/10.2214/AJR.11.7231) [accesat la 04.03.2020]
3. Balistreri CR, Pisano C, Candore G, Maresi E, Codispoti M, Ruvolo G. Focus on the unique mechanisms involved in thoracic aortic aneurysm formation in bicuspid aortic valve versus tricuspid aortic valve patients: clinical implications of a pilot study. *European journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2012 Dec 17;43(6):e180-6. Disponibil la : [10.1093/ejcts/ezs630](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs630) [accesat la 04.03.2020]
4. Basso C, Boschello M, Perrone C, Mecenero A, Cera A, Bicego D, et al. An echocardiographic survey of primary school children for bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*. 2004 Mar 1;93(5):661-3. Disponibil la : [10.1093/eurheartj/ehw229](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw229) [accesat la 04.03.2020]
5. Bauer M, Siniawski H, Pasic M, Schaumann B, Hetzer R. Different hemodynamic stress of the ascending aorta wall in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve. *Journal of Cardiac Surgery*. 2006 May;21(3):218-20. Disponibil la : [10.1111/j.1540-8191.2006.00219.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2006.00219.x) [accesat la 04.03.2020]
6. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2017 Aug 26;38(36):2739-91. Disponibil la : [10.1093/eurheartj/ehx391](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391) [accesat la 04.03.2020]
7. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Edvardsen T, Goldstein S, et al. Recommendations on the echocardiographic assessment of aortic valve stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2016 Dec 23;18(3):254-75. Disponibil la : [10.1093/ehjci/jew335](https://doi.org/10.1093/ehjci/jew335) [accesat la 04.03.2020]

8. Bavaria JE, Desai N, Szeto WY, Komlo C, Rhode T, Wallen T, et al. Valve-sparing root reimplantation and leaflet repair in a bicuspid aortic valve: comparison with the 3-cusp David procedure. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2015 Feb 1;149(2):S22-8. Disponibil la : [10.1016/j.jtcvs.2014.10.103](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.10.103) [accesat la 04.03.2020]
9. Beaton AZ, Nguyen T, Lai WW, Chatterjee S, Ramaswamy P, Lytrivi ID, et al. Relation of coarctation of the aorta to the occurrence of ascending aortic dilation in children and young adults with bicuspid aortic valves. *The American journal of cardiology*. 2009 Jan 15;103(2):266-70. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2008.09.062](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.062) [accesat la 04.03.2020]
10. Becquemin JP, Pillet JC, Lescalie F, Sapoval M, Goueffic Y, Lermusiaux P, et al. A randomized controlled trial of endovascular aneurysm repair versus open surgery for abdominal aortic aneurysms in low-to moderate-risk patients. *Journal of vascular surgery*. 2011 May 1;53(5):1167-73. Disponibil la : [10.1016/j.jvs.2010.10.124](https://doi.org/10.1016/j.jvs.2010.10.124) [accesat la 04.03.2020]
11. Ben-Shachar S, Ou Z, Shaw CA, Belmont JW, Patel MS, Hummel M, et al. 22q11. 2 distal deletion: a recurrent genomic disorder distinct from DiGeorge syndrome and velocardiofacial syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2008 Jan 10;82(1):214-21. Disponibil la : [10.1016/j.ajhg.2007.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2007.09.014) [accesat la 04.03.2020]
12. Bensley JG, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Preterm birth with antenatal corticosteroid administration has injurious and persistent effects on the structure and composition of the aorta and pulmonary artery. *Pediatric research*. 2012 Feb;71(2):150. Disponibil la : [10.1038/pr.2011.29](https://doi.org/10.1038/pr.2011.29) [accesat la 04.03.2020]
13. Biner S, Rafique AM, Ray I, Cuk O, Siegel RJ, Tolstrup K. Aortopathy is prevalent in relatives of bicuspid aortic valve patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Jun 16;53(24):2288-95. Disponibil la : [10.1016/j.jacc.2009.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.027) [accesat la 04.03.2020]
14. Bonow RO. Bicuspid aortic valves and dilated aortas: a critical review of the critical review of the ACC/AHA practice guidelines recommendations. *American Journal of Cardiology*. 2008 Jul 1;102(1):111-4. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2008.01.058](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.01.058) [accesat la 04.03.2020]
15. Bonser RS, Ranasinghe AM, Loubani M, Evans JD, Thalji NM, Bachet JE, et al. Evidence, lack of evidence, controversy, and debate in the provision and performance of the surgery of acute type A aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Dec 6;58(24):2455-74. Disponibil la : [10.1016/j.jacc.2011.06.067](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.067) [accesat la 04.03.2020]

16. Bowman JL, Nadorlik H, Fitzgerald-Butt S, Mah ML, McBride KL, Kovalchin JP, Garg V. Abnormal longitudinal growth of the aorta in children with familial bicuspid aortic valve. *Pediatric cardiology*. 2017 Dec 1;38(8):1709-15. Disponibil la : <https://dx.doi.org/10.1007%2Fs00246-017-1740-4> [accesat la 04.03.2020]
17. Buchner S, Hülsmann M, Poschenrieder F, Hamer OW, Fellner C, Kobuch R, et al. Variable phenotypes of bicuspid aortic valve disease: classification by cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2010 Aug 1;96(15):1233-40. Disponibil la : [10.1136/hrt.2009.186254](https://doi.org/10.1136/hrt.2009.186254) [accesat la 04.03.2020]
18. Burris NS, Hope MD. Bicuspid valve-related aortic disease: flow assessment with conventional phase-contrast MRI. *Academic radiology*. 2015 Jun 1;22(6):690-6. Disponibil la : [10.1016/j.acra.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.01.010) [accesat la 04.03.2020]
19. Cameron D, Zanotti G, Vricella L. Thoracic aortic aneurysm syndrome in children. In *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual 2008* Jan 1 (Vol. 11, No. 1, pp. 11-21). WB Saunders. Disponibil la : [10.1016/j.acra.2015.01.010](https://doi.org/10.1016/j.acra.2015.01.010) [accesat la 04.03.2020]
20. Cecconi M, Manfrin M, Moraca A, Zanolli R, Colonna PL, Bettuzzi MG, et al. Aortic dimensions in patients with bicuspid aortic valve without significant valve dysfunction. *The American journal of cardiology*. 2005 Jan 15;95(2):292-4. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2004.08.098](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.08.098) [accesat la 04.03.2020]
21. Chahal NS, Drakopoulou M, Gonzalez-Gonzalez AM, Manivarmane R, et al. Resting aortic valve area at normal transaortic flow rate reflects true valve area in suspected low-gradient severe aortic stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2015 Oct 1;8(10):1133-9. Disponibil la : [10.1016/j.jcmg.2015.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.04.021) [accesat la 04.03.2020]
22. Charles R, Fikar CR. Acute aortic dissection in children and adolescents: diagnostic and after-event follow-up obligation to the patient and family. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2006 Sep;29(9):383-6. Disponibil la : [10.1016/j.jcmg.2015.04.021](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2015.04.021) [accesat la 04.03.2020]
23. Chen SS, Dimopoulos K, Alonso-Gonzalez R, Liodakis E, Teijeira-Fernandez E, Alvarez-Barredo M, et al. Prevalence and prognostic implication of restenosis or dilatation at the aortic coarctation repair site assessed by cardiovascular MRI in adult patients late after coarctation repair. *International journal of cardiology*. 2014 May 1;173(2):209-15. Disponibil la : [10.1016/j.ijcard.2014.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.02.012) [accesat la 04.03.2020]
24. Chiu HH, Wu MH, Wang JK, Lu CW, Chiu SN, Chen CA, et al. Losartan added to β -blockade therapy for aortic root dilation in Marfan syndrome: a randomized, open-label

- pilot study. *In Mayo clinic proceedings 2013 Mar 1* (Vol. 88, No. 3, pp. 271-276). Elsevier. Disponibil la : 10.1016/j.mayocp.2012.11.005 [accesat la 04.03.2020]
25. Choudhury N, Bouchot O, Rouleau L, Tremblay D, Cartier R, Butany J, et al. Local mechanical and structural properties of healthy and diseased human ascending aorta tissue. *Cardiovascular Pathology*. 2009 Mar 1;18(2):83-91. Disponibil la : 10.1016/j.carpath.2008.01.001 [accesat la 04.03.2020]
 26. Chubb H, Simpson JM. The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Annals of pediatric cardiology*. 2012 Jul;5(2):179.
 27. Clair M, Fernandes SM, Khairy P, Graham DA, Krieger EV, Opotowsky AR, et al. Aortic valve dysfunction and aortic dilation in adults with coarctation of the aorta. *Congenital heart disease*. 2014 May;9(3):235-43. Disponibil la : 10.1111/chd.12109 [accesat la 04.03.2020]
 28. Curtis AE, Smith TA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. The mystery of the Z-score. *Aorta*. 2016 Aug;4(04):124-30. Disponibil la : 10.12945/j.aorta.2016.16.014 [accesat la 04.03.2020]
 29. Dallaire F, Bigras JL, Prsa M, Dahdah N. Bias related to body mass index in pediatric echocardiographic Z scores. *Pediatric cardiology*. 2015 Mar 1;36(3):667-76. Disponibil la : 10.1007/s00246-015-1212-7 [accesat la 04.03.2020]
 30. Dangas G, O'Connor D, Firwana B, Brar S, Ellozy S, Vouyouka A, et al. Open versus endovascular stent graft repair of abdominal aortic aneurysms: a meta-analysis of randomized trials. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2012 Oct 1;5(10):1071-80. Disponibil la : 10.1016/j.jcin.2012.06.015 [accesat la 04.03.2020]
 31. Davies RR, Gallo A, Coady MA, Tellides G, Botta DM, Burke B, et al. Novel measurement of relative aortic size predicts rupture of thoracic aortic aneurysms. *The Annals of thoracic surgery*. 2006 Jan 1;81(1):169-77. Disponibil la : 10.1016/j.athoracsur.2005.06.026 [accesat la 04.03.2020]
 32. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2007 Mar 1;31(3):397-405. Disponibil la : 10.1016/j.ejcts.2006.12.006 [accesat la 04.03.2020]
 33. Della Corte A, Romano G, Tizzano F, Amarelli C, De Santo LS, De Feo M, et al. Echocardiographic anatomy of ascending aorta dilatation: correlations with aortic valve morphology and function. *International journal of cardiology*. 2006 Nov 18;113(3):320-6. Disponibil la : 10.1016/j.ijcard.2005.11.043 [accesat la 04.03.2020]

34. Detaint D, Michelena HI, Nkomo VT, Vahanian A, Jondeau G, Sarano ME. Aortic dilatation patterns and rates in adults with bicuspid aortic valves: a comparative study with Marfan syndrome and degenerative aortopathy. *Heart*. 2014 Jan 15;100(2):126-34. Disponibil la : [10.1136/heartjnl-2013-304920](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304920) [accesat la 04.03.2020]
35. Devereux RB, de Simone G, Arnett DK, Best LG, Boerwinkle E, Howard BV, et al. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *The American journal of cardiology*. 2012 Oct 15;110(8):1189-94. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2012.05.063](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.063) [accesat la 04.03.2020]
36. Dietz HC, Loeys B, Carta L, Ramirez F. Recent progress towards a molecular understanding of Marfan syndrome. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics* 2005 Nov 15 (Vol. 139, No. 1, pp. 4-9). Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company. Disponibil la : [10.1002/ajmg.c.30068](https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30068) [accesat la 04.03.2020]
37. Dugas A, Therasse É, Kauffmann C, Tang A, Elkouri S, Nozza A, et al. Reproducibility of abdominal aortic aneurysm diameter measurement and growth evaluation on axial and multiplanar computed tomography reformations. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2012 Aug 1;35(4):779-87. Disponibil la : [10.1007/s00270-011-0259-y](https://doi.org/10.1007/s00270-011-0259-y) [accesat la 04.03.2020]
38. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, Bossone E, Bartolomeo RD, Eggebrecht H, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014 Aug 29;35(41):2873-926. Disponibil la : [10.1093/eurheartj/ehu281](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281) [accesat la 04.03.2020]
39. Etz CD, von Aspern K, Hoyer A, Gurrbach FF, Leontyev S, Bakhtiary F, et al. Acute type A aortic dissection: characteristics and outcomes comparing patients with bicuspid versus tricuspid aortic valve. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 Oct 15;48(1):142-50. Disponibil la : [10.1093/ejcts/ezu388](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu388) [accesat la 04.03.2020]
40. Evangelista A, Flachskampf FA, Erbel R, Antonini-Canterin F, Vlachopoulos C, Rocchi G, Sicari R, et al. Reviewers:, Pepi M. Echocardiography in aortic diseases: EAE recommendations for clinical practice. *European Journal of Echocardiography*. 2010 Sep 1;11(8):645-58. Disponibil la : <https://doi.org/10.1093/ejechocard/jeq056> [accesat la 04.03.2020]

41. Fattori R, Cao P, De Rango P, Czerny M, Evangelista A, Nienaber C, et al. Interdisciplinary expert consensus document on management of type B aortic dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Apr 23;61(16):1661-78. Disponibil la : [10.1016/j.jacc.2012.11.072](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.11.072) [accesat la 04.03.2020]
42. Fazel SS, Mallidi HR, Lee RS, Sheehan MP, Liang D, Fleischman D, et al. The aortopathy of bicuspid aortic valve disease has distinctive patterns and usually involves the transverse aortic arch. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Apr 1;135(4):901-7. Disponibil la : [10.1016/j.jtcvs.2008.01.022](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2008.01.022) [accesat la 04.03.2020]
43. Fedak PW, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2003 Sep 1;126(3):797-805. Disponibil la : [10.1016/s0022-5223\(03\)00398-2](https://doi.org/10.1016/s0022-5223(03)00398-2) [accesat la 04.03.2020]
44. Fernandes S, Khairy P, Graham DA, Colan SD, Galvin TC, Sanders SP, et al. Bicuspid aortic valve and associated aortic dilation in the young. *Heart*. 2012 Jul 1;98(13):1014-9. Disponibil la : [10.1136/heartjnl-2012-301773](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301773) [accesat la 04.03.2020]
45. Fernandes SM, Khairy P, Sanders SP, Colan SD. Bicuspid aortic valve morphology and interventions in the young. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007 Jun 5;49(22):2211-4. Disponibil la : [10.1016/j.jacc.2007.01.090](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.01.090) [accesat la 04.03.2020]
46. Forteza A, Evangelista A, Sanchez V, Teixido-Tura G, Sanz P, Gutierrez L, et al. Efficacy of losartan vs.. atenolol for the prevention of aortic dilation in Marfan syndrome: a randomized clinical trial. *European heart journal*. 2015 Oct 29;37(12):978-85. Disponibil la : [10.1093/eurheartj/ehv575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv575) [accesat la 04.03.2020]
47. Francois K. Aortopathy associated with congenital heart disease: a current literature review. *Annals of pediatric cardiology*. 2015 Jan;8(1):25. Disponibil la : [10.4103/0974-2069.149515](https://doi.org/10.4103/0974-2069.149515) [accesat la 04.03.2020]
48. Franken R, El Morabit A, de Waard V, Timmermans J, Scholte AJ, van den Berg MP, et al. Increased aortic tortuosity indicates a more severe aortic phenotype in adults with Marfan syndrome. *International journal of cardiology*. 2015 Sep 1;194:7-12. Disponibil la : [10.1016/j.ijcard.2015.05.072](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.05.072) [accesat la 04.03.2020]
49. Freeman LA, Young PM, Foley TA, Williamson EE, Bruce CJ, Greason KL. CT and MRI assessment of the aortic root and ascending aorta. *American Journal of Roentgenology*. 2013 Jun;200(6):W581-92. Disponibil la : [10.2214/AJR.12.9531](https://doi.org/10.2214/AJR.12.9531) [accesat la 04.03.2020]
50. Frischhertz BP, Shamszad P, Pedroza C, Milewicz DM, Morris SA. Thoracic aortic dissection and rupture in conotruncal cardiac defects: a population-based study.

- International journal of cardiology*. 2015 Apr 1;184:521-7. Disponibil la : [10.1016/j.ijcard.2015.03.061](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.03.061) [accesat la 04.03.2020]
51. Garcia J, Barker AJ, Markl M. The Role of Imaging of Flow Patterns by 4D Flow MRI in Aortic Stenosis. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2019 Feb 1;12(2):252-66. Disponibil la : [10.1016/j.jcmg.2018.10.034](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.034) [accesat la 04.03.2020]
 52. Gautier M, Detaint D, Fermanian C, Aegerter P, Delorme G, Arnoult F, et al. Nomograms for aortic root diameters in children using two-dimensional echocardiography. *The American journal of cardiology*. 2010 Mar 15;105(6):888-94. Disponibil la : [10.1007/s00246-018-2025-2](https://doi.org/10.1007/s00246-018-2025-2) [accesat la 04.03.2020]
 53. Gavriliuc N, Esanu V, Palii I. Arterial Hypertension – The Impact on Aorta Geometry After Surgical Repair of Aorta Coarctation in Children. In: *ICHA-abstracts*. 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA).Valencia, Spain, February 9-11, 2018, p. 16.
 54. Gavriliuc N, Esanu V, Pirtu L, Ciubotaru A, et al. Patternul diametrelor aortice la copii cu aortopatii congenitale. In: *Romanian Journal of Cardiology*. Supplement. The 57th National Congress of Cardiology, September 19th-22th, 2018, p. 106.
 55. Gavriliuc N, Esanu V, Pirtu L, Palii I. The impact of arterial hypertension on aorta geometry after surgical repair of aorta coarctation in children. In: *Abstract Book. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor*. MedEspera, Chisinau, May 3-5, 2018, p. 51.
 56. Gavriliuc N, Palii I, Eșanu V, Ciubotaru A, Pîrțu L. O combinație de aortopatii congenitale cu multiple implicații terapeutice. Prezentare de caz. Conferința Națională de Pediatrie. *Progrese în Pediatrie*. În: Volum de prezentări, postere, rezumate. București, România, 2018, p. 121.
 57. Gavriliuc N, Palii I, Eșanu V, Pîrțu L, Caraman A. Aortopatiile congenitale la copii. Conferința Națională de Pediatrie. *Progrese în Pediatrie*. În: Volum de prezentări, postere, rezumate. București, România, 2018, p. 120.
 58. Gavriliuc N, Palii I, Esanu V, Pirtu L., et al. Fate of coarctation of the complicated with rupture of postcoarctation giants aneurysm in a child – case raport. In: *Romanian Journal of pediatric cardiology*, volume 1, Issue 1. Iași, România, mai, 2018, p. 21-24.
 59. Giachino F, Loiacono M, Lucchiari M, Manzo M, Battista S, Saglio E, et al. Rule out of acute aortic dissection with plasma matrix metalloproteinase 8 in the emergency department. *Critical Care*. 2013 Feb;17(1):R33. Disponibil la : [10.1186/cc12536](https://doi.org/10.1186/cc12536) [accesat la 04.03.2020]

60. Gilon D, Mehta RH, Oh JK, Januzzi Jr JL, Bossone E, Cooper JV, et al. Characteristics and in-hospital outcomes of patients with cardiac tamponade complicating type A acute aortic dissection. In: *The American journal of cardiology*. 2009 Apr 1;103(7):1029-31. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2008.12.013](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.12.013) [accesat la 04.03.2020]
61. Goerler H, Ono M, Boethig D, Westhoff-Bleck M, Breyman T. Current surgical management of ascending aortic aneurysm in children and young adults. *The Annals of thoracic surgery*. 2009 Nov 1;88(5):1527-33. Disponibil la : <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2009.06.036> [accesat la 04.03.2020]
62. Golledge J, Muller J, Daugherty A, Norman P. Abdominal aortic aneurysm: pathogenesis and implications for management. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2006 Dec 1;26(12):2605-13. Disponibil la : [10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb](https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000245819.32762.cb) [accesat la 04.03.2020]
63. Goubergrits L, Riesenkampff E, Yevtushenko P, Schaller J, Kertzsch U, et al. MRI-based computational fluid dynamics for diagnosis and treatment prediction: Clinical validation study in patients with coarctation of aorta. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2015 Apr;41(4):909-16. Disponibil la : [10.1002/jmri.24639](https://doi.org/10.1002/jmri.24639) [accesat la 04.03.2020]
64. Goyal A, Keramati AR, Czarny MJ, Resar JR, Mani A. The genetics of aortopathies in clinical cardiology. *Clinical Medicine Insights: Cardiology*. 2017 May 24;11:1179546817709787. Disponibil la : [10.1177/1179546817709787](https://doi.org/10.1177/1179546817709787) [accesat la 04.03.2020]
65. Greenhalgh RM, Campus CC. Endovascular aneurysm repair versus open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Jun 25;366(9483):673-6. Disponibil la : [10.1016/S0140-6736\(05\)66627-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66627-5) [accesat la 04.03.2020]
66. Groenink M, den Hartog AW, Franken R, Radonic T, de Waard V, Timmermans J, et al. Losartan reduces aortic dilatation rate in adults with Marfan syndrome: a randomized controlled trial. *European heart journal*. 2013 Sep 2;34(45):3491-500. Disponibil la : [10.1161/CIRCGENETICS.114.000950](https://doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.114.000950) [accesat la 04.03.2020]
67. Groves DW, Olivieri LJ, Shanbhag SM, Bronson KC, Jeannie HY, Nelson EA, et al. Feasibility of low radiation dose retrospectively-gated cardiac CT for functional analysis in adult congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2017 Feb 1;228:180-3. Disponibil la : [10.1016/j.ijcard.2016.11.108](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.108) [accesat la 04.03.2020]
68. Guo DC, Pannu H, Tran-Fadulu V, Papke CL, Robert KY, et al. Mutations in smooth muscle α -actin (ACTA2) lead to thoracic aortic aneurysms and dissections. *Nature*

- genetics*. 2007 Dec;39(12):1488. Disponibil la : 10.1038/ng.2007.6 [accesat la 04.03.2020]
69. Gupta-Malhotra M, Dave A, Sturhan B, Portman R. Aortic root dilatation in children with systemic hypertension. *Circulation*, Vol 114, No suppl-18, Abstract 2998, 2006; 114: II-631.
 70. Guzzardi DG, Verma S, Fedak PW. Bicuspid aortic valve aortopathy: mechanistic and clinical insights from recent studies. *Current opinion in cardiology*. 2017 Mar 1;32(2):111-6. Disponibil la : 10.1097/HCO.0000000000000359 [accesat la 04.03.2020]
 71. Hagler MA, Casaclang-Verzosa G, Zhang B, Roos C, Thalji N, Miller J. Aortic Dilatation in Marfan Syndrome: A Result of Amplification of Molecular Mechanisms of Aging. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2017 May;37(suppl_1):A632.
 72. Hegde SV, Lensing SY, Greenberg SB. Determining the normal aorta size in children. *Radiology*. 2014 Nov 26;274(3):859-65. Disponibil la : 10.1148/radiol.14140500 [accesat la 04.03.2020]
 73. Hemminki K, Li X, Johansson SE, Sundquist K, Sundquist J. Familial risks of aortic aneurysms among siblings in a nationwide Swedish study. *Genetics in Medicine*. 2006 Jan;8(1):43. Disponibil la : 10.1097/01.gim.0000195973.60136.48 [accesat la 04.03.2020]
 74. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010 Apr 6;55(14):e27-129. Disponibil la : 10.1002/ccd.22537 [accesat la 04.03.2020]
 75. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Eagle KA, Hermann LK, Isselbacher EM, et al. 2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(14). Disponibil la : 10.1161/CIR.0b013e3181d4739e [accesat la 04.03.2020]
 76. Hiratzka LF, Creager MA, Isselbacher EM, Svensson LG, Nishimura RA, Bonow RO, et al. Surgery for aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valves: a statement of clarification from the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Feb 16;67(6):724-31. Disponibil la : 10.1161/CIR.0000000000000331 [accesat la 04.03.2020]

77. Holmes KW, Lehmann CU, Dalal D, Nasir K, Dietz HC, Ravekes WJ, et al. Progressive dilation of the ascending aorta in children with isolated bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*. 2007 Apr 1;99(7):978-83. Disponibil la : 10.1016/j.amjcard.2006.10.065 [accesat la 04.03.2020]
78. Hope MD, Hope TA, Meadows AK, Ordovas KG, Urbania TH, Alley MT, et al. Bicuspid aortic valve: four-dimensional MR evaluation of ascending aortic systolic flow patterns. *Radiology*. 2010 Mar 10;255(1):53-61. Disponibil la : 10.1148/radiol.09091437 [accesat la 04.03.2020]
79. Howard DP, Banerjee A, Fairhead JF, Perkins J, Silver LE, Rothwell PM. Population-based study of incidence and outcome of acute aortic dissection and premorbid risk factor control: 10-year results from the Oxford Vascular Study. *Circulation*. 2013 May 21;127(20):2031-7. Disponibil la : 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000483 [accesat la 04.03.2020]
80. Howard S Weber, Paul M Seib MED scape Pediatric Valvular Aortic Stenosis Guidelines Updated: Jul 25, 2018
81. <http://www.parameterz.com/sites/aortic-root> [accesat la 16.05.2020]
82. <https://echobyweb.wordpress.com/2012/02/19/2d-aortic-arch/> (05.06.2019), [accesat la 04.03.2020]
83. <https://www.cardioserv.net/master-aortic-measurements-5-techniques/>(03.02.219), [accesat la 04.03.2020]
84. <http://www.parameterz.com/refs/cantinotti-jase-2014>, [accesat la 04.03.2020]
85. Helmut B., Philipp B., Natasja M.S. De Groot, Fokko de Haan, John E., D., Nazzareno G., et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease. *European Heart Journal*, 1 (2010) 31, 2915–2957 Disponibil la : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq249> [accesat la 04.03.2020]
86. Huang FQ, Guo KW, Zhong L, Gao F, Le Tan J. Aortic Dilatation at Different Levels of the Ascending Aorta in Patients with Bicuspid Aortic Valve. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2016 Jun 1;45(6):251-5.
87. Ikonomidis JS, Jones JA, Barbour JR, Stroud RE, Clark LL, Kaplan BS, et al. Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with bicuspid or tricuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007 Apr 1;133(4):1028-36. Disponibil la : 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.000810 [accesat la 04.03.2020]
88. Ina Palii, Marcu Rudi, Nelea Mătrăgună, et al. Protocolul National "Hipertensiunea arterială esențială la copil", 2018 p. 13-14.

89. Jackson V, Olsson C, Eriksson P, Franco-Cereceda A. Aortic dimensions in patients with bicuspid and tricuspid aortic valves. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013 Sep 1;146(3):605-10. Disponibil la : <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.07.039> [accesat la 04.03.2020]
90. Kaldararova M, Balazova E, Tittel P, et al. Echocardiographic measurements of the aorta in normal children and young adults. *Bratislavske lekarske listy*. 2007;108(10-11):437-41.
91. Kälsch H, Lehmann N, Möhlenkamp S, Becker A, Moebus S, Schmermund A, et al. Body-surface adjusted aortic reference diameters for improved identification of patients with thoracic aortic aneurysms: results from the population-based Heinz Nixdorf Recall study. *International journal of cardiology*. 2013 Feb 10;163(1):72-8. Disponibil la : [10.1016/j.ijcard.2011.05.039](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.05.039) [accesat la 04.03.2020]
92. Karaosmanoglu AD, Khawaja RD, Onur MR, Kalra MK. CT and MRI of aortic coarctation: pre-and postsurgical findings. *American Journal of Roentgenology*. 2015 Mar;204(3):W224-33. Disponibil la : [10.2214/AJR.14.12529](https://doi.org/10.2214/AJR.14.12529) [accesat la 04.03.2020]
93. Kari FA, Russe MF, Peter P, Blanke P, Rylski B, Euringer W, et al. Late complications and distal growth rates of Marfan aortas after proximal aortic repair. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013 Jan 7;44(1):163-71. Disponibil la : [10.1093/ejcts/ezs674](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs674) [accesat la 04.03.2020]
94. Katrien Francois. Aortopathy associated with congenital heart disease: A current literature review. Department of Cardiac Surgery, University Hospital Gent, De Pintelaan, Gent. *Belgium Annals of Pediatric Cardiology 2015, Vol. 8, Issue*, p. 25. Disponibil la : [10.4103/0974-2069.149515](https://doi.org/10.4103/0974-2069.149515) [accesat la 04.03.2020]
95. Kervancioglu P, Kervancioglu M, Tuncer CM. Echocardiographic study of aortic root diameter in healthy children. *Saudi medical journal*. 2006;27(1):27-30.
96. Khelil N, Sleilaty G, Palladino M, Fouda M, Escande R, Debauchez M, et al. Surgical anatomy of the aortic annulus: landmarks for external annuloplasty in aortic valve repair. *The Annals of thoracic surgery*. 2015 Apr 1;99(4):1220-6. Disponibil la : [10.1016/j.athoracsur.2014.12.034](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.12.034) [accesat la 04.03.2020]
97. Kim EK, Choi SH, Sung K, Kim WS, Choe YH, Oh JK, et al. Aortic diameter predicts acute type A aortic dissection in patients with Marfan syndrome but not in patients without Marfan syndrome. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014 May 1;147(5):1505-10. Disponibil la : [10.1016/j.jtcvs.2013.05.025](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.05.025) [accesat la 04.03.2020]

98. Kim JB, Spotnitz M, Lindsay ME, MacGillivray TE, Isselbacher EM, Sundt TM. Risk of aortic dissection in the moderately dilated ascending aorta. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Sep 13;68(11):1209-19. Disponibil la : 10.1016/j.jacc.2016.06.025 [accesat la 04.03.2020]
99. Konstantinov IE, Karamlou T, Blackstone EH, Mosca RS, Lofland GK, Caldarone CA, et al. Truncus arteriosus associated with interrupted aortic arch in 50 neonates: a Congenital Heart Surgeons Society study. *The Annals of thoracic surgery*. 2006 Jan 1;81(1):214-22. Disponibil la : 10.1016/j.athoracsur.2005.06.072 [accesat la 04.03.2020]
100. Krüger T, Weigang E, Hoffmann I, Blettner M, Aebert H. Cerebral protection during surgery for acute aortic dissection type A: results of the German Registry for Acute Aortic Dissection Type A (GERAADA). *Circulation*. 2011 Jul 26;124(4):434-43. Disponibil la : 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009282 [accesat la 04.03.2020]
101. Kuijpers JM, Mulder BJ. Aortopathies in adult congenital heart disease and genetic aortopathy syndromes: management strategies and indications for surgery. *Heart*. 2017 Jun 1;103(12):952-66. Disponibil la : 10.1136/heartjnl-2015-308626 [accesat la 04.03.2020]
102. Kuzmik GA, Sang AX, Elefteriades JA. Natural history of thoracic aortic aneurysms. *Journal of vascular surgery*. 2012 Aug 1;56(2):565-71. Disponibil la : 10.1016/j.jvs.2012.04.053 [accesat la 04.03.2020]
103. Kwon MH, Sundt TM. Bicuspid Aortic Valvulopathy and Associated Aortopathy: A Review of Contemporary Studies Relevant to Clinical Decision-Making. *Current treatment options in cardiovascular medicine*. 2017 Sep 1;19(9):68. Disponibil la : 10.1007/s11936-017-0569-8 [accesat la 04.03.2020]
104. Laforest B, Nemer M. Genetic insights into bicuspid aortic valve formation. *Cardiology research and practice*. 2012; Disponibil la : 10.1155/2012/180297 [accesat la 04.03.2020]
105. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2006 Dec 1;19(12):1413-30. Disponibil la : 10.1016/j.echo.2006.09.001 [accesat la 04.03.2020]
106. Lam CS, Xanthakis V, Sullivan LM, Lieb W, Aragam J, Redfield MM, et al. Aortic root remodeling over the adult life course: longitudinal data from the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010 Aug 31;122(9):884. Disponibil la : 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.937839 [accesat la 04.03.2020]

107. Larsson E, Granath F, Swedenborg J, Hultgren R. A population-based case-control study of the familial risk of abdominal aortic aneurysm. *Journal of vascular surgery*. 2009 Jan 1;49(1):47-51. Disponibil la : <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.08.012> [accesat la 04.03.2020]
108. Lavall D, Schäfers HJ, Böhm M, Laufs U. Aneurysms of the ascending aorta. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2012 Mar;109(13):227. Disponibil la : [10.3238/arztebl.2012.0227](https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0227) [accesat la 04.03.2020]
109. Lederle FA, Freischlag JA, Kyriakides TC, Matsumura JS, Padberg Jr FT, Kohler TR, et al. Long-term comparison of endovascular and open repair of abdominal aortic aneurysm. *New England Journal of Medicine*. 2012 Nov 22;367(21):1988-97. Disponibil la : [10.1056/NEJMoa1207481](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207481) [accesat la 04.03.2020]
110. Lensing SY, Hegde SV, Greenberg SB. Determining the normal aorta size in children. *Radiology*. 2015 Mar;274(3):859-65. Disponibil la : <https://doi.org/10.1148/radiol.14140500> [accesat la 04.03.2020]
111. Lin FY, Devereux RB, Roman MJ, Meng J, Jow VM, Jacobs A, et al. Assessment of the thoracic aorta by multidetector computed tomography: age-and sex-specific reference values in adults without evident cardiovascular disease. *Journal of cardiovascular computed tomography*. 2008 Sep 1;2(5):298-308. Disponibil la : [10.1016/j.jcct.2008.08.002](https://doi.org/10.1016/j.jcct.2008.08.002) [accesat la 04.03.2020]
112. Lindsay ME. Medical management of aortic disease in children with Marfan syndrome. *Current opinion in pediatrics*. 2018 Oct 1;30(5):639-44.
113. Mahadevia R, Barker AJ, Schnell S, Entezari P, Kansal P, Fedak PW, et al. Bicuspid aortic cusp fusion morphology alters aortic three-dimensional outflow patterns, wall shear stress, and expression of aortopathy. *Circulation*. 2014 Feb 11;129(6):673-82. Disponibil la : [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003026](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003026) [accesat la 04.03.2020]
114. Mahle WT, Sutherland JL, Frias PA. Outcome of isolated bicuspid aortic valve in childhood. *The Journal of pediatrics*. 2010 Sep 1;157(3):445-9. Disponibil la : [10.1016/j.jpeds.2010.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.03.004) [accesat la 04.03.2020]
115. Martin LJ, Landis BJ, Ware SM, James J, et al. Clinical stratification of pediatric patients with idiopathic thoracic aortic aneurysm. *The Journal of Pediatrics*. 2015 Jul 1;167(1):131-7. Disponibil la : <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.02.042> [accesat la 04.03.2020]
116. Maselli D, De Paulis R, Scaffa R, Weltert L, Bellisario A, Salica A, et al. Sinotubular junction size affects aortic root geometry and aortic valve function in the aortic valve reimplantation procedure: an in vitro study using the Valsalva graft. *The Annals of*

- thoracic surgery*. 2007 Oct 1;84(4):1214-8. Disponibil la : 10.1016/j.athoracsur.2007.05.035 [accesat la 04.03.2020]
117. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, Alashi A, Schoenhagen P, Roselli EE, et al. Aortic cross-sectional area/height ratio and outcomes in patients with bicuspid aortic valve and a dilated ascending aorta. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2017 Jun;10(6):e006249. Disponibil la : 10.1161/CIRCIMAGING.116.006249 [accesat la 04.03.2020]
118. Mazzitelli D, Pfeiffer S, Rankin JS, Fischlein T, Choi YH, Wahlers T, et al. A regulated trial of bicuspid aortic valve repair supported by geometric ring annuloplasty. *The Annals of thoracic surgery*. 2015 Jun 1;99(6):2010-6. Disponibil la : 10.1016/j.athoracsur.2015.01.050 [accesat la 04.03.2020]
119. McCrindle BW, Tchervenkov CI, Konstantinov IE, Williams WG, Neirotti RA, Jacobs ML, et al. Risk factors associated with mortality and interventions in 472 neonates with interrupted aortic arch: a Congenital Heart Surgeons Society study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005 Feb 1;129(2):343-50. Disponibil la : 10.1016/j.jtcvs.2004.10.004 [accesat la 04.03.2020]
120. Mehrotra P, Flynn AW, Jansen K, Tan TC, Mak G, Julien HM, et al. Differential left ventricular outflow tract remodeling and dynamics in aortic stenosis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015 Nov 1;28(11):1259-66. Disponibil la : 10.1016/j.echo.2015.07.018 [accesat la 04.03.2020]
121. Meijboom LJ, Timmermans J, Zwinderman AH, Engelfriet PM, Mulder BJ. Aortic root growth in men and women with the Marfan's syndrome. *The American journal of cardiology*. 2005 Nov 15;96(10):1441-4. Disponibil la : 10.1016/j.amjcard.2005.06.094 [accesat la 04.03.2020]
122. Meredith EL, Masani ND. Echocardiography in the emergency assessment of acute aortic syndromes. *European Journal of Echocardiography*. 2009 Jan 1;10(1):i31-9. Disponibil la : 10.1093/ejechocard/jen251 [accesat la 04.03.2020]
123. Merckx R, Duijnhouwer AL, Vink E, Roos-Hesselink JW, Schokking M. Aortic diameter growth in children with a bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*. 2017 Jul 1;120(1):131-6.
124. Michelena HI, Della Corte A, Prakash SK, Milewicz DM, Evangelista A, Enriquez-Sarano M. Bicuspid aortic valve aortopathy in adults: incidence, etiology, and clinical significance. *International journal of cardiology*. 2015 Dec 15;201:400-7. Disponibil la : 10.1016/j.ijcard.2015.08.106 [accesat la 04.03.2020]

125. Michelena HI, Khanna AD, Mahoney D, Margaryan E, Topilsky Y, Suri RM, et al. *Incidence of aortic complications in patients with bicuspid aortic valves. JAMA. 2011 Sep 14;306(10):1104-12. Disponibil la : 10.1001/jama.2011.1286 [accesat la 04.03.2020]*
126. Milewicz DM, Guo DC, Tran-Fadulu V, Lafont AL, Papke CL, Inamoto S, Kwartler CS, Pannu H. Genetic basis of thoracic aortic aneurysms and dissections: focus on smooth muscle cell contractile dysfunction. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.. 2008 Sep 22;9:283-302. Disponibil la : https://doi.org/10.1146/annurev.genom.8.080706.092303 [accesat la 04.03.2020]*
127. Mirea O, Maffessanti F, Gripari P, Tamborini G, Muratori M, Fusini L, et al. Effects of Aging and Body Size on Proximal and Ascending Aorta and Aortic Arch: Inner Edge-to- Inner Edge Reference Values in a Large Adult Population by Two-Dimensional Transthoracic Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography. 2013 Apr 1;26(4):419-27. Disponibil la : 10.1016/j.echo.2012.12.013 [accesat la 04.03.2020]*
128. Muhs BE, Vincken KL, Van Prehn J, Stone MK, Bartels LW, Prokop M, et al. Dynamic cine-CT angiography for the evaluation of the thoracic aorta; insight in dynamic changes with implications for thoracic endograft treatment. *European journal of vascular and endovascular surgery. 2006 Nov 1;32(5):532-6. Disponibil la : 10.1016/j.ejvs.2006.05.009 [accesat la 04.03.2020]*
129. Muraru D, Maffessanti F, Kocabay G, Peluso D, Bianco LD, Piasentini E, et al. Ascending aorta diameters measured by echocardiography using both leading edge-to-leading edge and inner edge-to-inner edge conventions in healthy volunteers. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. 2013 Oct 4;15(4):415-22. Disponibil la : 10.1093/ehjci/jet173 [accesat la 04.03.2020]*
130. Muresanu P. *Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate. București: Editura medicală, 2007, p. 25-69.*
131. Nathan DP, Xu C, Plappert T, Desjardins B, Gorman III JH, Bavaria JE, et al. Increased ascending aortic wall stress in patients with bicuspid aortic valves. *The Annals of thoracic surgery. 2011 Oct 1;92(4):1384-9. Disponibil la : 10.1016/j.athoracsur.2011.04.118 [accesat la 04.03.2020]*
132. Nigro Stimato V, Didier D, Beghetti M, Tissot C. Atresia of the aortic arch in 4-year-old child: a clinical case study. *Frontiers in Pediatrics. 2015 Mar 20;3:19. Disponibil la : 10.3389/fped.2015.00019 [accesat la 04.03.2020]*
133. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease:

- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014 Jun 10;63(22):2438-88. Disponibil la : 10.1161/CIR.000000000000029 [accesat la 04.03.2020]
134. Nistri S, Basso C, Marzari C, Mormino P, Thiene G. Frequency of bicuspid aortic valve in young male conscripts by echocardiogram. *The American journal of cardiology*. 2005 Sep 1;96(5):718-21. Disponibil la : 10.1016/j.amjcard.2005.04.051 [accesat la 04.03.2020]
135. Nozato T, Sato A, Hirose S, Hikita H, Takahashi A, Endo H et al. Preliminary study of serum tenascin-C levels as a diagnostic or prognostic biomarker of type B acute aortic dissection. *International journal of cardiology*. 2013 Oct 9;168(4):4267-9. Disponibil la : 10.1016/j.ijcard.2013.04.211 [accesat la 04.03.2020]
136. Okamoto N, Akimoto N, Hidaka N, Shoji S, Sumida H. Formal genesis of the outflow tracts of the heart revisited: previous works in the light of recent observations. *Congenital anomalies*. 2010 Sep;50(3):141-58. Disponibil la : <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.2010.00286.x> [accesat la 04.03.2020]
137. Olsson C, Thelin S, Stahle E, Ekbom A, Granath F. *Thoracic aortic aneurysm and dissection*. *Circulation*. 2006;114(24):2611-8. Disponibil la : 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.630400 [accesat la 04.03.2020]
138. Ozyuksel A, Canturk E, Dindar A, Akcevin A. Saccular aneurysm formation of the descending aorta associated with aortic coarctation in an infant. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2014 Dec;29(4):642-4.
139. Padang R, Bannon PG, Jeremy R, Richmond DR, Semsarian C, Vallely M, et al. The genetic and molecular basis of bicuspid aortic valve associated thoracic aortopathy: a link to phenotype heterogeneity. *Annals of cardiothoracic surgery*. 2013 Jan;2(1):83. Disponibil la : 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.11.17 [accesat la 04.03.2020]
140. Paytoncu Ş. The Aortic Annulus, Sinus of Valsalva, Ascending Aorta and Z-score Values in Healthy Children. *E Journal of Cardiovascular Medicine*. 2019 Sep 1;7(3):126. Disponibil la : DOI: 10.32596/ejcm.galenos.2019.06.035 [accesat la 04.03.2020]
141. Park MK. Pediatric cardiology for practitioners. *Elsevier Health Sciences*; 2007 Oct 11.
142. Paruchuri V, Salhab KF, Kuzmik G, Gubernikoff G, Fang H, Rizzo JA, Ziganshin BA, Elefteriades JA. Aortic size distribution in the general population: explaining the size paradox in aortic dissection. *Cardiology*. 2015;131(4):265-72. Disponibil la : <https://doi.org/10.1159/000381281> [accesat la 04.03.2020]

143. Pettersen MD, Du W, Skeens ME, Humes RA. Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2008 Aug 1;21(8):922-34. Disponibil la : 10.1016/j.echo.2008.02.006 [accesat la 04.03.2020]
144. Pitcher A, Emberson J, Lacro RV, Sleeper LA, Stylianou M, Mahony L, et al. Design and rationale of a prospective, collaborative meta-analysis of all randomized controlled trials of angiotensin receptor antagonists in Marfan syndrome, based on individual patient data: a report from the Marfan Treatment Trialists' Collaboration. *American heart journal*. 2015 May 1;169(5):605-12. Disponibil la : 10.1016/j.ahj.2015.01.011 [accesat la 04.03.2020]
145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure*. 2016 Aug;18(8):891-975. Disponibil la : 10.1093/eurheartj/ehw128 [accesat la 04.03.2020]
146. Prodan Z, Lange R, Badiu CC, Vogt M, Voss B, Hörer J, Schreiber C, Mazzitelli D. Valve-sparing root replacement in children with aortic root aneurysm: mid-term results. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013 May 1;43(5):958-64. Disponibil la : <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs598> [accesat la 04.03.2020]
147. Protocol clinic național "Malformațiile congenitale de cord valvulare și vasculare obstructive, fără șunt asociat, la copil", nr. 146, 2018, p. 8.
148. Radu NC, Gervais M, Allaire E, Loisançe DY, Kirsch ME. *Pathobiology of idiopathic ascending aortic aneurysms*. Presse medicale (Paris, France: 1983). 2009;38(7-8):1076-88.
149. Raimund Erbel, Victor Aboyans, Catherine Boileau, Eduardo Bossone, Roberto Di Bortolomeo et al. Ghidul 2014 al Societății Europene de Cardiologie privind diagnosticul și tratamentul bolilor aortice. *Romanian Journal of Cardiology*, Vol. 25, No. 3, 2015, p. 325-371.
150. Redheuil A, Yu WC, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Wu CO, et al. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Sep 13;58(12):1262-70. Disponibil la : 10.1016/j.jacc.2011.06.012 [accesat la 04.03.2020]

151. Ridley CH, Vallabhajosyula P, Bavaria JE, Patel PA, Gutsche JT, Shah R, et al. The Sievers classification of the bicuspid aortic valve for the perioperative echocardiographer: The importance of valve phenotype for aortic valve repair in the era of the functional aortic annulus. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2016 Aug 1;30(4):1142-51. Disponibil la : 10.1053/j.jvca.2016.02.009 [accesat la 04.03.2020]
152. Rogers IS, Massaro JM, Truong QA, Mahabadi AA, Kriegel MF, Fox CS, et al. Distribution, determinants, and normal reference values of thoracic and abdominal aortic diameters by computed tomography (from the Framingham Heart Study). *The American journal of cardiology*. 2013 May 15;111(10):1510-6. Disponibil la : 10.1016/j.amjcard.2013.01.306 [accesat la 04.03.2020]
153. Rossi A, Temporelli PL, Cicoira M, Gaibazzi N, Cioffi G, Nistri S, et al. Beta-blockers can improve survival in medically-treated patients with severe symptomatic aortic stenosis. *International journal of cardiology*. 2015 Jul 1;190:15-7. Disponibil la : 10.1016/j.ijcard.2015.04.083 [accesat la 04.03.2020]
154. Russo CF, Cannata A, Lanfranconi M, Vitali E, Garatti A, Bonacina E. Is aortic wall degeneration related to bicuspid aortic valve anatomy in patients with valvular disease?. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2008 Oct 1;136(4):937-42. Disponibil la : 10.1016/j.jtcvs.2007.11.072 [accesat la 04.03.2020]
155. Rylski B, Branchetti E, Bavaria JE, Vallabhajosyula P, Szeto WY, Milewski RK, et al. Modeling of predissection aortic size in acute type A dissection: more than 90% fail to meet the guidelines for elective ascending replacement. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014 Sep 1;148(3):944-8. Disponibil la : 10.1016/j.jtcvs.2014.05.050 [accesat la 04.03.2020]
156. Saeyeldin A, Tanweer M, Zafar MA, Gryaznov AA, Puddifant AJ, Erben Y, Ziganshin BA, Elefteriades JA. "Getting beyond diameter": When to replace the aorta?. *J Vis Surg*. 2018;4:124. Disponibil la : doi: 10.21037/jovs.2018.06.04 [accesat la 04.03.2020]
157. Sampson UK, Norman PE, Fowkes FG, Aboyans V, Song Y, Harrell Jr FE, et al. Estimation of global and regional incidence and prevalence of abdominal aortic aneurysms 1990 to 2010. *Global heart*. 2014 Mar 1;9(1):159-70. Disponibil la : 10.1016/j.gheart.2013.12.009 [accesat la 04.03.2020]
158. Schaefer BM, Lewin MB, Stout KK, Gill E, Prueitt A, Byers PH, et al. The bicuspid aortic valve: an integrated phenotypic classification of leaflet morphology and aortic root shape. *Heart*. 2008 Dec 1;94(12):1634-8. Disponibil la : 10.1136/hrt.2007.132092 [accesat la 04.03.2020]

159. Schokking M, Merckx R, Duijnhouwer AL, Vink E, Roos-Hesselink JW. Aortic diameter growth in children with a bicuspid aortic valve. *The American journal of cardiology*. 2017 Jul 1;120(1):131-6. Disponibil la : <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.245> [accesat la 04.03.2020]
160. Sherrah AG, Andvik S, Van Der Linde D, Davies L, Bannon PG, Padang R, Valley MP, Wilson MK, Keech AC, Jeremy RW. Nonsyndromic thoracic aortic aneurysm and dissection: outcomes with Marfan syndrome versus bicuspid aortic valve aneurysm. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016 Feb 16;67(6):618-26. Disponibil la : DOI: 10.1016/j.jacc.2015.11.039 [accesat la 04.03.2020]
161. Shi K, Yang ZG, Xu HY, Zhao SX, Liu X, et al. Dual-source computed tomography for evaluating pulmonary artery in pediatric patients with cyanotic congenital heart disease: comparison with transthoracic echocardiography. *European journal of radiology*. 2016 Jan 1;85(1):187-92. Disponibil la : [10.1016/j.ejrad.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2015.11.002) [accesat la 04.03.2020]
162. Sievers HH, Stierle U, Hachmann RM, Charitos EI. New insights in the association between bicuspid aortic valve phenotype, aortic configuration and valve haemodynamics. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2015 Mar 18;49(2):439-46. Disponibil la : [10.1093/ejcts/ezv087](https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv087) [accesat la 04.03.2020]
163. Silversides CK, Kiess M, Beauchesne L, Bradley T, Connelly M, Niwa K. Consensus Conference on the management of adults with congenital heart disease: outflow tract obstruction, coarctation of the aorta, tetralogy of Fallot, Ebstein anomaly and Marfan's syndrome. *Can J Cardiol*. 2010;26:80-97. Disponibil la : [10.1016/s0828-282x\(10\)70355-x](https://doi.org/10.1016/s0828-282x(10)70355-x) [accesat la 04.03.2020]
164. Sim MM, Chen CC. Transthoracic echocardiographic diagnosis of a type C interrupted aortic arch in an adult. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2007 Dec 1;20(12):1418-e1. Disponibil la : [10.1016/j.echo.2007.05.040](https://doi.org/10.1016/j.echo.2007.05.040) [accesat la 04.03.2020]
165. Sluysmans, T., & Colan, S. D. Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *Journal of Applied Physiology* 2005, 99(2), 445–457, Disponibil la: [10.1152/jappphysiol.01144.2004](https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01144.2004) [accesat la 16.05.2020]
166. Snider P, Olaopa M, Firulli AB, Conway SJ. Cardiovascular development and the colonizing cardiac neural crest lineage. *The Scientific World Journal*. 2007;7:1090-113. Disponibil la : [10.1100/tsw.2007.189](https://doi.org/10.1100/tsw.2007.189) [accesat la 04.03.2020]
167. Sophocleous F, Milano E, Pontecorboli G, Chivasso P, Caputo M, Rajakaruna C, et al. Enlightening the association between bicuspid aortic valve and Aortopathy. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2018 Jun;5(2):21. Disponibil la : [10.3390/jcdd5020021](https://doi.org/10.3390/jcdd5020021) [accesat la 04.03.2020]

168. Spinei L, et al. *Biostatistica*. Chişinău, 2009, 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.
169. Stulak JM, Dearani JA, Burkhart HM, Sundt TM, Connolly HM, Schaff HV. Does the dilated ascending aorta in an adult with congenital heart disease require intervention?. Disponibil la : <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2010.08.052> [accesat la 04.03.2020]
170. Steclari T, Rudi M, Palii I. *Malformații cardiace congenitale*. Vol. I, II. Chişinău, 2008.
171. Surev A, Andrei G, Andrei E, Abras M, Eugen C, Stefan D, et al. Short-term clinical follow-up of the treatment of aortic coarctation with a new generation of device. *Romanian Journal of Cardiology* | Vol. 2018;28(2).
172. Suzuki T, Bossone E, Sawaki D, Jánosi RA, Erbel R, Eagle K, et al. Biomarkers of aortic diseases. *American Heart Journal*. 2013 Jan 1;165(1):15-25. Disponibil la : [10.1016/j.ahj.2012.10.006](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2012.10.006) [accesat la 04.03.2020]
173. Sweeting MJ, Thompson SG, Brown LC, Powell JT, RESCAN collaborators. Meta-analysis of individual patient data to examine factors affecting growth and rupture of small abdominal aortic aneurysms. *British Journal of Surgery*. 2012 May;99(5):655-65. Disponibil la : [10.1002/bjs.8707](https://doi.org/10.1002/bjs.8707) [accesat la 04.03.2020]
174. Tadros TM, Klein MD, Shapira OM. Ascending aortic dilatation associated with bicuspid aortic valve: pathophysiology, molecular biology, and clinical implications. *Circulation*. 2009 Feb 17;119(6):880-90. Disponibil la : [10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795401](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.795401) [accesat la 04.03.2020]
175. Tanous D, Benson LN, Horlick EM. Coarctation of the aorta: evaluation and management. *Current opinion in cardiology*. 2009 Nov 1;24(6):509-15. Disponibil la : [10.1097/HCO.0b013e328330cc22](https://doi.org/10.1097/HCO.0b013e328330cc22) [accesat la 04.03.2020]
176. Tchervenkov CI, Jacobs JP, Sharma K, Ungerleider RM. Interrupted aortic arch: surgical decision making. In *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery: Pediatric Cardiac Surgery Annual 2005* Jan 1 (Vol. 8, No. 1, pp. 92-102). WB Saunders. Disponibil la : [10.1053/j.pcsu.2005.01.023](https://doi.org/10.1053/j.pcsu.2005.01.023) [accesat la 04.03.2020]
177. Tintiuc D, Grosu I. *Sănătate publică și management*. Chişinău, 2007, p. 23-34.
178. Türkvtan A, Akdur PÖ, Ölçer T, Cumhuri T. Coarctation of the aorta in adults: preoperative evaluation with multidetector CT angiography. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2009 Dec 1;15(4):269. Disponibil la : [10.4261/1305-3825.DIR.2434-08.1](https://doi.org/10.4261/1305-3825.DIR.2434-08.1) [accesat la 04.03.2020]
179. United Kingdom EVAR Trial Investigators. Endovascular versus open repair of abdominal aortic aneurysm. *New England Journal of Medicine*. 2010 May 20;362(20):1863-71. Disponibil la : [10.1056/NEJMoa0909305](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909305) [accesat la 04.03.2020]

180. Helmut Baumgartner, Volkmar Falk, Jeroen J Bax, Michele De Bonis, Christian Hamm, Per Johan Holm, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Vol. 38, Issue 36(21):2739–2791. Disponibil la : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391> [accesat la 04.03.2020]
181. Van der Linde D, Andrinopoulou ER, Oechslin EN, Budts W, van Dijk AP, Pieper PG, et al. Congenital valvular aortic stenosis in young adults: predictors for rate of progression of stenosis and aortic dilatation. *International journal of cardiology*. 2013 Sep 30;168(2):863-70. Disponibil la : [10.1016/j.ijcard.2012.10.027](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.027) [accesat la 04.03.2020]
182. Verma S, Siu SC. Aortic dilatation in patients with bicuspid aortic valve. *New England Journal of Medicine*. 2014 May 15;370(20):1920-9. Disponibil la : [10.1056/NEJMra1207059](https://doi.org/10.1056/NEJMra1207059) [accesat la 04.03.2020]
183. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2014 Dec 18;16(1):1-1. Disponibil la : [10.1016/j.echo.2014.11.003](https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.11.003) [accesat la 04.03.2020]
184. Vríz O, Driussi C, Bettio M, Ferrara F, D'Andrea A, Bossone E. Aortic root dimensions and stiffness in healthy subjects. *The American journal of cardiology*. 2013 Oct 15;112(8):1224-9. Disponibil la : [10.1016/j.amjcard.2013.05.068](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.05.068) [accesat la 04.03.2020]
185. Wang W, Duan W, Xue Y, Wang L, Liu J, Yu S, et al. Clinical features of acute aortic dissection from the Registry of Aortic Dissection in China. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2014 Dec 1;148(6):2995-3000. Disponibil la : [10.1016/j.jtcvs.2014.07.068](https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.07.068) [accesat la 04.03.2020]
186. Wildberger JE, Adriaans BP, Westenberg JJ, Lamb HJ, Schalla S. Predictive imaging for thoracic aortic dissection and rupture: moving beyond diameters. *European radiology*. 2019 Dec 1;29(12):6396-404. Disponibil la : <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06320-7> [accesat la 04.03.2020]
187. Wojnarski CM, Svensson LG, Roselli EE, Idrees JJ, Lowry AM, Ehrlinger J, et al. Aortic dissection in patients with bicuspid aortic valve–associated aneurysms. *The Annals of thoracic surgery*. 2015 Nov 1;100(5):1666-74. Disponibil la : [10.1016/j.athoracsur.2015.04.126](https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.04.126) [accesat la 04.03.2020]
188. Wolak A, Gransar H, Thomson LE, Friedman JD, Hachamovitch R, Gutstein A, et al. Aortic size assessment by noncontrast cardiac computed tomography: normal limits by age, gender, and body surface area. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2008 Mar 1;1(2):200-9. Disponibil la : [10.1016/j.jcmg.2007.11.005](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.11.005) [accesat la 04.03.2020]

189. Wu W, Budovec J, Foley WD. Prospective and retrospective ECG gating for thoracic CT angiography: a comparative study. *American Journal of Roentgenology*. 2009 Oct;193(4):955-63. Disponibil la : 10.2214/AJR.08.2158 [accesat la 04.03.2020]
190. Wuliya M, Sleilaty G, Di Centa I, Khelil N, Berrebi A, Czitrom D, et al. An expansible aortic ring to preserve aortic root dynamics after aortic valve repair. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2014 Apr 21;47(3):482-90. Disponibil la : 10.1093/ejcts/ezu174 [accesat la 04.03.2020]
191. Yam JA, Catalan G, Ribu R. Interrupted Aortic Arch With Bicuspid Aortic Valve and Ascending Aortic Aneurysm in an Adult: A Case Report. *Heart, Lung and Circulation*. 2018 Jan 1;27:S597.
192. Yetman AT, Graham T. The dilated aorta in patients with congenital cardiac defects. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009 Feb 10;53(6):461-7. Disponibil la : 10.1016/j.jacc.2008.10.035 [accesat la 04.03.2020]
193. Zanjani KS, Niwa K. Aortic dilatation and aortopathy in congenital heart diseases. *Journal of cardiology*. 2013 Jan 1;61(1):16-21. Disponibil la : 10.1016/j.jjcc.2012.08.018 [accesat la 04.03.2020]
194. Zhao Q, Shi K, Yang ZG, Diao KY, Xu HY, Liu X, et al. Predictors of aortic dilation in patients with coarctation of the aorta: evaluation with dual-source computed tomography. *BMC cardiovascular disorders*. 2018 Dec;18(1):124. Disponibil la : 10.1186/s12872-018-0863-8 [accesat la 04.03.2020]
195. Zilberman MV, Khoury PR, Kimball RT. Two-dimensional echocardiographic valve measurements in healthy children: gender-specific differences. *Pediatric cardiology*. 2005 Aug 1;26(4):356-60.
196. Zucker N, Zalzstein E, Hamilton R, Diamant S, Webb G. Aortic dissection in children and young adults: diagnosis, patients at risk, and outcomes. *Cardiology in the Young*. 2003 Aug 1;13(4):341. Disponibil la : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14694954/> [accesat la 04.03.2020]
197. Беларусь Р. *Сосудистая хирургия*, 2017, с.18.
198. Белозеров Ю.М. *Детская кардиология*, 2004, с. 141-153.
199. Бокерия Л.А, Махачев О.А, Панова М.С, Филиппкина Т.Ю, Митина И.Н, Плахова В.В. *Нормативные параметры сердца по данным эхокардиографического исследования в режиме 2D у взрослых*. 2012, 40 с.
200. Гаврилюк Н.В, Палии И.И, Чюботару А.М, Ешану В.Г, Пырцу Л.И. Морфометрия аорты при врожденных аортопатиях у детей. В: *Актуальные проблемы педиатрии*.

- Сборник материалов конгресса (XX Конгресс педиатров России с международным участием). Москва, 16–18 февраля, 2018 г, с. 62.
201. Гаврилюк Н, Палий И, Ешану В. Факторы, имеющие потенциал развития дилатации аорты у детей с врожденным заболеванием аорты. В: Международный научный медицинский журнал „*Medicus*”, Волгоград, Россия, 2017, № 6(18), с. 33-36. ISSN 2409-563X.
 202. Казанцев А.Н, Ануфриев А.И, Нохрин А.В, Бедин А.В. Этапное хирургическое лечение пациента с коарктацией аорты в сочетании с аберрантной правой подключичной артерией. В: *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*, 2017, № 6(2).
 203. Малашенков А.И., Русанов Н.И., Терещенко В.И., Рычин С.В., Паджев М.А., Занкина О.И. Патология восходящей аорты у детей и пациентов молодого возраста. В: *Анналы хирургии*, 2011, № 3, с. 82-83.
 204. Малашенков А.И, Русанов Н.И, Терещенко В.И, Рычин С.В, Паджиев М.А, Занкина О.И. Аневризма восходящей аорты у детей и пациентов молодого возраста. В: Бюллетень НЦССХ им. АН Бакулева РАМН. *Сердечно-сосудистые заболевания*. 2010, № 11(S6), с. 49.
 205. Репин О, Манюк Л, Корча В, Кептанару Э, Стрымбопол П, Фрунзе Д, et al. Врожденный надклапанный стеноз аорты: результаты хирургического лечения пороков сердца. Республиканская Клиническая Больница, Кишинэу. В: *Buletin Medical, SCR*. 2014, № 4, с. 49-54.
 206. Сейдалин А.О, Туганбеков Т.У, Диколаев В.Д, Айталиев С.Е. Особенности патофизиологии аортопатии у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном. В: *Клиническая медицина Казахстана*. 2016, № 3 (41).
 207. Шарыкин А.С, Попова Н.Е, Шильковская Е.В, Яшина М.А, Радькова Е.В, Иванова Ю.М. Дилатация восходящей аорты при двустворчатом аортальном клапане у детей и подростков. В: *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012, № 57(2), с. 40–45.

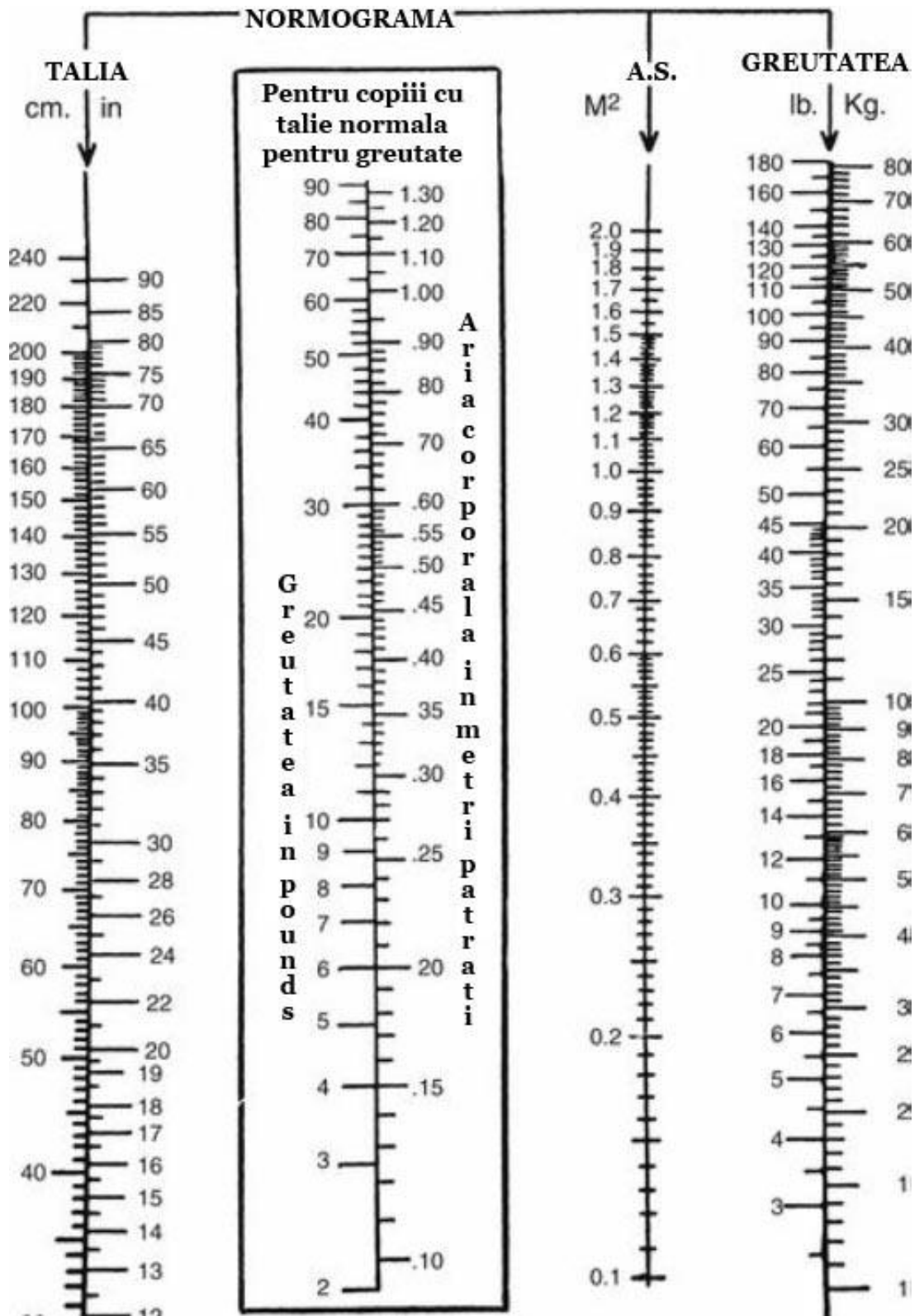




Figura A 1. Aria suprafeței corporale

Morfometria ecocardiografică bidimensională a aortei toracice: media \pm 2 DS în mm, ASC (aria suprafeței corporale), DS – deviația standard. Valorile sunt rotunjite la cea mai aproape valoare de 0,5 mm, Tabelul A1. Valorile derivă din datele grafice ale lui Lai W.W., Mertens L.L., Cohen M.S., Geva T. (eds): *Appendix 1. In Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease*. Wiley-Blackwell, Oxford (UK), 2010.

Morfometria ecocardiografică bidimensională a aortei toracice

Eco-morfometria							
	ASC	Inelul valvular aortic	Sinusul Valsalva	Joncțiunea sino-tubulară	Aorta ascendentă	Aorta transversă	Istmul aortic
0,2		7,0 (5,5-9,0)	9,5 (7,0-12,0)	8,0 (6,0-10,0)	8,0 (5,5-11,0)	6,5 (4,0-8,5)	5,5 (3,0-7,5)
0,3		8,5 (7,0-10,0)	11,5 (9,0-14,0)	10,0 (7,5-12,0)	10,0 (7,0-13,0)	8,0 (5,5-10,0)	6,5 (4,0-9,0)
0,4		10,0 (8,0-12,0)	13,0 (10,0-16,0)	11,0 (9,0-13,5)	11,5 (8,5-15,0)	9,5 (8,0-13,0)	7,5 (5,0-10,0)
0,5		11,0 (9,0-13,5)	14,5 (11,5-17,5)	12,5 (10,0-15,0)	13,0 (10,0-16,0)	10,5 (8,0-13,0)	8,5 (6,0-11,0)
0,6		12,0 (10,0-14,5)	16,0 (13,0-19,5)	14,0 (11,0-16,5)	14,5 (11,0-17,5)	11,5 (9,0-14,5)	9,5 (6,5-12,5)
0,7		13,5 (11,0-15,5)	17,5 (14,0-21,0)	15,0 (12,0-18,0)	15,5 (12,0-19,0)	12,5 (9,5-15,5)	10,5 (7,0-13,5)
0,8		14,0 (11,5-16,5)	18,5 (15,3-22,05)	16,0 (12,5-19,0)	16,5 (13,0-20,5)	13,0 (10,0-17,0)	11,0 (7,5-14,5)
0,9		15,0 (12,5-17,5)	19,5 (15,5-23,3)	16,5 (13,0-20,5)	17,5 (14,0-21,5)	14,0 (11,0-18,0)	12,0 (8,0-15,5)
1		15,5 (13,9-18,5)	20,5 (16,0-25,0)	17,5 (14,0-21,5)	18,5 (14,5-23,0)	15,0 (11,5-19,0)	12,5 (8,5-16,0)
1,2		17,5 (14,5-20,5)	22,0 (18,0-27,0)	19,5 (15,5-24,0)	20,5 (15,5-25,5)	17,0 (12,5-20,5)	13,5 (9,5-17,5)
1,4		18,5 (15,0-22,0)	24,0 (19,0-30,0)	21,0 (16,5-26,0)	22,0 (16,5-27,5)	18,0 (14,0-22,0)	15,0 (10,0-19,5)
1,6		20 (16,0-23,5)	25,5 (20,0-31,5)	22,0 (17,0-27,5)	24,0 (18,0-29,5)	19,5 (15,0-24,0)	16,0 (10,5-21,0)
1,8		21,0 (17,0-25,0)	27,0 (21,0-33,5)	24,0 (18,0-29,0)	25,5 (19,0-31,0)	20,5 (15,5-25,5)	17,0 (11,0-22,0)
2		22,0 (18,0-26,0)	28,5 (22,0-35,5)	25,0 (19,0-31,0)	26,5 (20,0-33,0)	21,5 (16,0-27,0)	17,5 (11,5-23,5)
2,2		23,0 (18,5-27,5)	30,5 (23,0-38,5)	26,0 (20,0-32,0)	28,0 (21,0-35,0)	22,5 (17,0-28,5)	18,0 (12,0-25,0)

Analiza factorilor cu rol de prognostic la copiii cu AoC

Variabilele	Rs	Total		Eșantion				χ^2	P
		N	%	Lotul I _R		Lotul II _R			
				N	%	N	%		
Factori generali									
Sexul	masculin	61	67,0	37	71,2	24	61,5	0,93	>0,05
	feminin	30	33,0	15	28,8	15	38,5		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Localitatea	rurală	74	81,3	45	86,5	29	74,4	2,17	>0,05
	urbană	17	18,7	7	13,5	10	25,6		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Tipul AoC	SAo	42	46,2	22	42,3	20	51,3	3,55	>0,05
	CAo	27	29,7	16	30,8	11	28,2		
	VAB	19	20,9	12	23,1	7	17,9		
	Sdr. genetice	3	3,2	2	3,8	1	2,6		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Factori anamnestici									
Prezența avorturilor la mamă	Nu	76	83,5	40	76,9	36	92,3	3,83	<0,05
	Da	15	16,5	12	23,1	3	7,7		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Factori clinici									
Starea generală la internare	satisfăcătoare	4	4,4			4	10,3	8,09	<0,05
	medie	72	79,1	45	86,5	27	69,2		
	gravă	14	15,4	6	11,5	8	20,5		
	foarte gravă	1	1,1	1	1,9				
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Scăderea toleranței la efort fizic	Nu	11	12,1	9	17,3	2	5,1	3,11	<0,05
	Da	80	87,9	43	82,7	37	94,9		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Tahipnee	Nu	59	64,8	38	73,1	21	53,8	3,61	=0,05
	Da	32	35,2	14	26,9	18	46,2		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Sincope la efort	Nu	82	90,1	50	96,2	32	82,1	4,97	<0,02
	Da	9	9,9	2	3,8	7	17,9		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Suflu sistolic patologic	Nu	12	13,2	11	21,2	1	2,6	6,62	<0,01
	Da	79	86,8	41	78,8	38	97,4		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Factori paraclinici									
DRC	Nu	53	58,2	36	43,6	17	69,2	6,02	<0,05
	Da	38	41,8	16	56,8	22	30,8		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
HVS	Nu	53	58,2	36	43,6	17	69,2	6,02	<0,05
	Da	38	41,8	16	56,8	22	30,8		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Scor Z al Ø inelului valvular	±2DS	76	83,5	39	75,0	37	94,9	6,39	<0,05
	>2DS	15	16,5	13	25,0	2	5,1		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Scor Z al Ø sinusului Valsalva	±2DS	75	82,4	39	75,0	36	92,3	4,60	<0,05
	>2DS	16	17,6	13	25,0	3	7,7		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		
Modificări de diametru al VS	Nu	86	100,0	24	65,4	34	87,2	7,05	<0,01
	Da	5	5,5	18	34,6	5	12,8		
	Total	91	100,0	52	100,0	39	100,0		

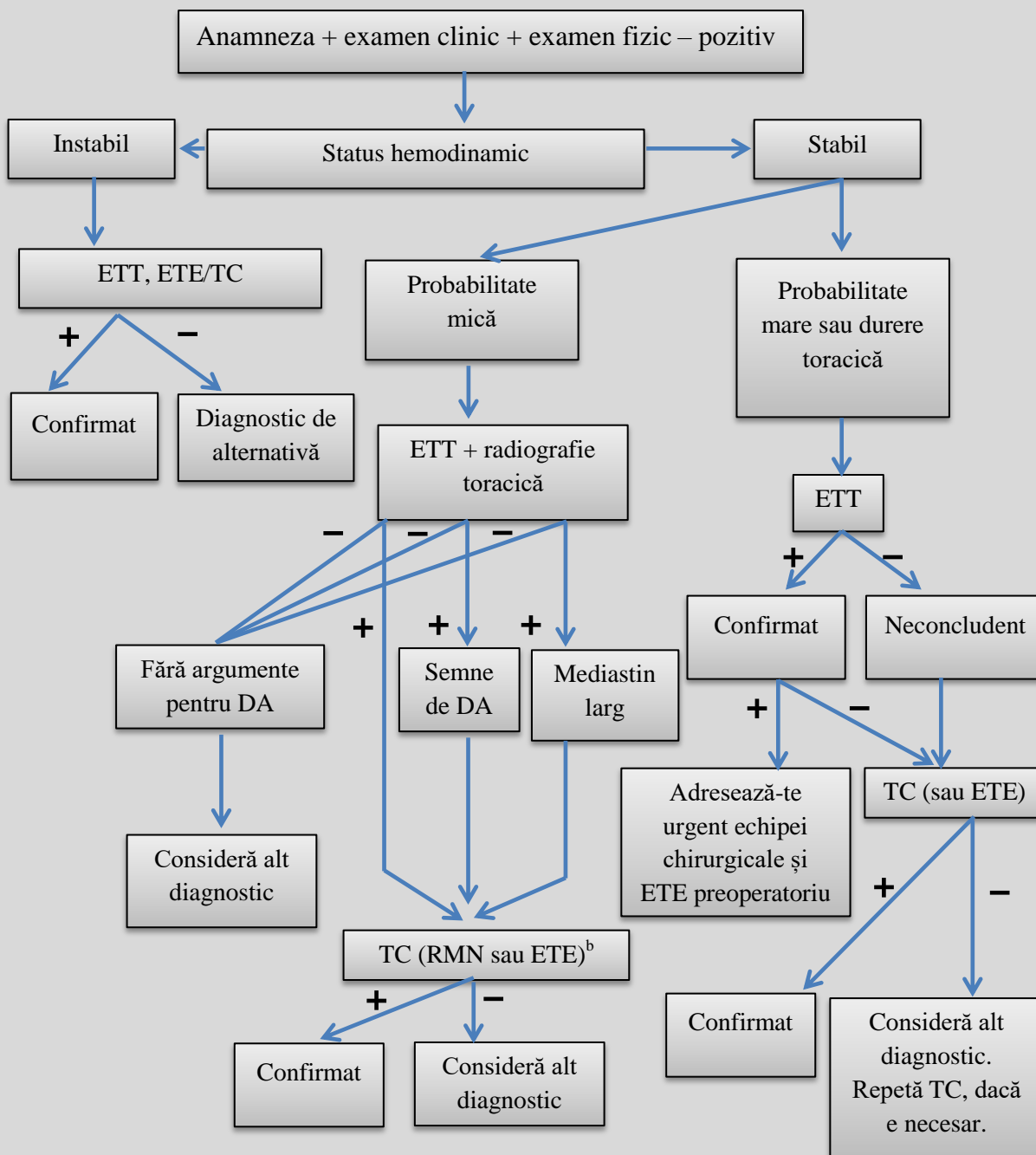
ALGORITM DE DIAGNOSTIC TIMPURIU ȘI DE MANAGEMENT AL COPIILOR CU AORTOPATII CONGENITALE PREDISPUȘI LA COMPLICAȚII

În baza cercetării efectuate am elaborat și am propus spre implementare un model integrat de algoritm al copiilor cu aortopatii congenitale predispuși la complicații având ca fundament: *Ghidul Societății Europene de Cardiologie cu privire la diagnosticul și tratamentul bolilor de aortă* (anul 2014), *Ghidul Asociației Americane de Cardiologie/Colegiului American de Cardiologie cu privire la diagnosticul și managementul pacienților cu boli ale aortei toracice* (anul 2010).

MODEL INTEGRAT DE ALGORITM AL COPIILOR CU AORTOPATII CONGENITALE PREDISPUȘI LA COMPLICAȚII ÎN BAZA: <i>*GHIDULUI ESC CU PRIVIRE LA DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL BOLILOR DE AORTĂ</i> (anul 2014); <i>*GHIDULUI AHA/ACC CU PRIVIRE LA DIAGNOSTICUL ȘI MANAGEMENTUL PACIENȚILOR CU BOLI ALE AORTEI TORACICE</i> (anul 2010).	
Definiție	AoC reprezintă o grupă de patologii aortice structurale (SAo, CAo, VAB, ÎAA, sindroame genetice cu afectarea aortei: Marfan, Ehlers-Danlos, Turner etc.) ce diferă prin localizare și mecanismele fiziopatologice-hemodinamice, dar care au în comun aceleași tipuri de complicații (anevrism, disecție, ruptură) la nivel de aortă.
Factori etiologici	<ul style="list-style-type: none"> • Factori genetici (92-98%); • Factori anamnestici; • Factori demografici; • Factori ce țin de tipul AoC.
Factori de risc	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Factori genetici (defecte genetice cu sindroame genetice, care implică afectarea aortei, grupuri moleculare omogene); ✓ Factori familiali (prezența rudelor de gradele I-II cu AoC); ✓ Factori demografici (vârstă, sex); ✓ Factori anamnestici (diagnostic tardiv, tratament tardiv etc.); ✓ Factorii fiziopatologici (structura histologică a porțiunii de Ao afectată) și hemodinamici (valori ale TA, turbulența fluxului sanguin, viteza mare prin jetul îngust);
	✓ Factori legați de tipul AoC și combinații posibile (CAo+VAB – risc înalt de disecție de aortă);

	✓ Factori ce cresc riscul de instalare a dilatării aortice (suprasolicitare fizică, aritmii cardiace); tipul de dilatare (bulbară, tubulară);		
Criterii de diagnostic timpuriu	Predispunere la complicațiile incipiente (dilatare aortică) ale AoC la copii		
	Diagnosticul timpuriu al unei complicații a AoC depinde de tipul de complicație și de gravitatea ei. În cazul depistării unei predispuneri la complicații în stadiul incipient sunt utile scorurile cardiace structurale Z (<i>Detroit Data</i>) pentru populația pediatrică (în funcție de ASC), raportul rădăcinei aortice RRAo (în funcție de înălțime).		
	* Efectuarea morfometriei aortice prin ETT (criterii Petterson)	* Aprecierea ASC (m ²), (DuBois)	* Aprecierea scorurilor Z pentru fiecare diametru în parte (±2 DS)
	Complicațiile severe (anevrism, disecție, ruptură) ale AoC la copii		
Pentru estimarea acestor criterii se propune analizarea a trei grupe de factori cu impact și a datelor clinice utile în diagnosticul timpuriu al unei complicații a AoC la copii:			
Afecțiuni cu risc înalt de complicație	Criterii de risc înalt ale durerii	Criterii de risc înalt ale examenului fizic	
- Sindrom Marfan (sau altă boală de țesut conjunctiv); - Istoric familial de boală aortică; - Boală valvulară aortică cunoscută; - Anevrism aortic toracic cunoscut; - Manipulare aortică anterioară (inclusiv chirurgia cardiacă).	Durere toracică, dorsală sau abdominală, caracterizată astfel: - debut brusc, - intensitate mare, - sfâșietoare.	Dovezi de deficit de perfuzie: - deficit de puls; - diferență de presiune sistolică; - deficit neurologic focal (asociat cu durerea); - suflu diastolic aortic (nou și asociat durerii); - hipotensiune sau șoc.	
Ghidurile ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association, 2010)			

**Schema diagnosticului timpuriu al unei complicații a AoC la copii
(anevrism, disecție, ruptură) ETE, DA**



Elemente de conduită predictivă	Managementul pacienților- pediatrici cu dilatări aortice Scor Z>2 DS
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pacienții diagnosticați cu AoC trebuie să efectueze o ecocardiografie transtoracică pentru a fi evaluate diametrul rădăcinii aortice și cel al aortei ascendente. ▪ RMN cardiacă sau TC este indicată la pacienții cu AoC atunci când morfologia rădăcinii aortice și a aortei ascendente nu poate fi descrisă cu acuratețe la ETT. ▪ Sunt indicate măsurători seriate ale rădăcinii aortice și ale aortei ascendente la orice pacient cu AoC, la un interval care depinde de diametrul aortei, de creșterea acestuia și de istoricul familial. ▪ În cazul scorului Z al unuia din diametre ≥ 2 DS sau în cazul unei creșteri de diametru mai mari decât cea stabilită în nomogramele ecocardiografice la copii, se indică măsurarea anuală a diametrului aortic. ▪ În caz că scorul Z al unuia dintre diametre este ≥ 2 DS sau există o creștere de diametru mai mare decât cea stabilită în nomogramele ecocardiografice la copii, se indică confirmarea dimensiunilor prin alte tehnici imagistice, precum TC, RMN. ▪ Datorită agregării familiale, ar trebui luat în considerare screening-ul rudelor de gradul I ale copiilor cu AoC. ▪ La pacienții cu orice fel de elastopatie sau AoC cu scorul Z al unuia dintre diametre ≥ 2 DS, exercițiile izometrice cu încărcătură statică mare (ridicarea greutăților) nu sunt indicate și ar trebui să fie evitate. ▪ Betablocantele pot fi luate în considerare la pacienții cu AoC și dilatare a diametrului aortic ≥ 2 DS (conform sorului Z).

Notă. Acest algoritm vine să faciliteze adoptarea deciziilor de management bazate pe sensibilitatea pre-test în scopul depistării timpurii a unei complicații din AoC la copii.

AORTOPATIILE CONGENITALE LA COPII ÎN PRACTICA CARDIOLOGIEI PEDIATRICE. RAPORT DE CAZURI CLINICE

Argumente solide reprezentate prin două cazuri clinice controversate vin să confirme valoarea practică a proiectului de cercetare a aortopatiilor congenitale la copii întru prevenirea complicațiilor la momentul oportun. Primul caz demonstrează necesitatea unui diagnostic timpuriu atât al AoC, cât și al complicațiilor acesteia (anevrism gigant cu ruptură aortică) în scopul prevenirii unui sfârșit letal; al doilea caz demonstrează importanța unui tratament prompt și soluționarea cu succes a aortopatiei congenitale și a complicației ei (incipiente) prin intermediul reparării endovasculare a aortei toracice [173]

Cazul clinic nr. 1. Coarctație de aortă complicată cu ruptură de anevrism gigantic la copil

Prezentarea cazului clinic. Copilul B.V, de sex feminin, în vârstă de 8 ani, este internat în secția de reanimare chirurgicală a IMSP IMșiC cu următoarele **acuze**: sindrom de impregnare infecțioasă (paliditate cu nuanță surie, astenie nemotivată, fatigabilitate, transpirații nocturne), sindrom astenovegetativ (iritabilitate, labilitate emoțională, apatie, dificultate de concentrare, tulburări de somn cu caracter polimorf, cefalee), sindrom dispeptic (lipsa poftei de mâncare, greață, senzație de vomă, abdomen balonat), sindrom algic osos, cu caracter migrator, sindrom febril prelungit, însoțit de tuse uscată frecventă, preponderent pe parcursul zilei, dispnee la eforturi mici, palpitații, slăbiciune la nivelul membrelor inferioare.

Din istoricul bolii: simptomatologia debutează cu semne de bronșită, care, în pofida terapiei administrate în condiții de domiciliu, decurge cu agravare, fapt ce a servit drept motiv de internare a copilului pentru 10 zile în spitalul raional, unde la examenul radiologic s-a depistat o opacifiere omogenă totală a plămânului stâng, cardiomegalie marcantă. Fiind suspectată pneumonie masivă și dată fiind dinamica negativă a stării generale a pacientei, cu lipsa eficacității antibioterapiei administrate la nivel raional, copilul este transferat de urgență în secția de reanimare chirurgicală a IMSP IMșiC. Aici este examinat în consiliu (chirurg, cardiochirurg, cardiolog, pulmonolog, imagist), fiind recomandată aortografia toracică prin TC. S-a stabilit diagnosticul clinic de coarctație de aortă postductală, stenozarea extrinsecă a bronhiei principale pe stânga, cu colabarea totală a plămânului stâng. Copilul a fost transferat în secția MCC a IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga* pentru tratament chirurgical conform indicațiilor vitale.

Antecedente personale fiziologice: copil născut de la I sarcină, care a evoluat normal până la termenul de 40 săptămâni; naștere naturală, fără complicații, masa_n = 2860 g, talia_n = 49 cm, vaccinat conform calendarului național de vaccinare.

Anamneza patologică: copilul nu se consideră drept unul frecvent bolnav și nu s-a aflat în supravegherea medicilor-specialiști.

Antecedente eredocolaterale: frate decedat la trei zile după naștere cu MCC severă, incompatibilă cu viața.

Anamneza alergologică, epidemiologică: neagravată.

Dezvoltarea fizică a copilului: m = 20 kg (percentila 3), t = 122 cm (percentila 25-50), IMC = 13,4 (percentila 5), scorul Z al IMC = -1,64.

Datele examenului clinic obiectiv au relevat următoarele modificări: facies toxic, palid cenușiu, cu ochii încercănați. Tegumente palide, extremități inferioare reci. La percuția toracelui – submatitate pe dreapta, matitate pe stânga. La palpate – freamăt vocal accentuat. Tabloul auscultativ pulmonar relevă respirație aspră pe dreapta, însoțită de crepitație accentuată, pe stânga – „plămân mut”, frotaje pleurală bazal pe stânga (FR = 34 respirații/minut, SpO₂ = 94%). Tabloul auscultativ precordial: atenuare a zgomotelor cardiace, suflu cardiac, sistolic accentuat în punctul aortic, cu transmitere în spate, zona scapulară (FCC = 132 bătăi/minut). Puls absent la nivelul arterei femurale bilateral și prezent pe artera brahială bilateral. Tensiune arterială cu valori crescute la nivelul membrelor superioare (TA membre superioare maxim înregistrată – 200/90 mmHg, la momentul examinării – 150/80 mmHg; TA membre inferioare – 80/50 mmHg – decalaj semnificativ, sugestiv pentru CAo).

Examenle paraclinice de laborator și cele instrumentale au evidențiat următoarele modificări:

▪ Hemoleucograma: anemie (Hb – 88 g/l), leucocitoză cu deviere marcantă spre stânga (leucocite – $12,0 \cdot 10^9/l$, nesegmentate – 24%), în dinamică se menține anemia (Hb – 95 g/l) și leucocitoza (leucocite – $12 \cdot 10^9/l$), reactant de fază acută elevat (VSH – 45 mm/oră).

▪ Indici biochimici ai sângelui: markerii lezării miocardului crescuți (LDH – 713 U/l, CK-MB – 39 U/l), reactant de fază acută elevat (PCR – 12 mg/l).

▪ Indicii coagulogramei: indicele protrombinic – 89%; fibrinogenul – 3,5.

▪ Analiza generală a urinei: reacție alcalină, prezenți urați (++)

▪ Radiografia cutiei toracice (proiecție frontală): desen pulmonar intensificat, plămânul stâng prezintă o opacifiere omogenă totală cu deplasarea mediastinului spre stânga, hilul drept deformat, grilajul costal păstrat, mediobazal pe dreapta – infiltrație pneumonică cu reacția pleurei interlobare, sinusul pleural drept liber, stângul – opacifiat. Concluzie: colaps pulmonar total pe stânga. Pneumonie hilobazală pe dreapta.

▪ Ecografia cavității pleurale: prezent lichid liber pe stânga, pe partea anterioară ≈ 31 mm, iar pe partea posterioară, inferior de scapulă $\approx 50 \times 30$ mm. În plămânu stâng, la nivelul polului superior se determină o formațiune lichidiană $\approx 32 \times 35$ mm, cu pereții ≈ 5 mm, iar deasupra ei – o colecție de lichid de ≈ 20 mm.

▪ ECG 12 derivații standard: ritm sinusal, tahicardie (FCC = 116 b/min.), axa electrică cu deviere spre dreapta, cu semne de hipertrofie a ventriculului drept și dereglarea proceselor de repolarizare. În dinamică: se menține tahicardia sinusală (FCC = 109 b/min.), cu înrăutățirea proceselor de repolarizare.

▪ Eco-CG Doppler color: Funcția de pompă este păstrată (FEVS = 68%). Septul interatrial bombat în atriu drept cu $\approx 4,0$ mm. Pereții ventriculului stâng îngroșați. Sunt dilatate cavitățile stângi ale cordului. PSAP = 24 mmHg. Prezent lichid minimal în cavitatea pericardului. Aorta descendentă îngustată $\approx 6,0$ mm cu dilatare poststenotică ≈ 25 mm, flux prin aorta descendentă 4,6 m/s cu GP max = 84 mmHg.

MCC: Coarctăție de aortă, canal arterial permeabil?

▪ Conform datelor Eco-CG Doppler color, au fost calculate masa miocardului ventriculului stâng (MMVS) – 114,2 (percentila 95), scorul Z al masei VS – 2,6, indicele masei miocardului VS (IMMVS) – 62,5 (percentila 95), GRPPVS – 0,42 (hipertrofie concentrică a VS), scorul Z aortic în funcție de suprafața corporală – 5,78 (Norma scor Z ± 2 DS).

▪ Ecografia organelor abdominale: hepatomegalie ușoară.

▪ Ecografie renală: rinichii cu ecogenitate relativ sporită, sistemul colector renal dilatat, deformat bilateral.

Pentru stabilirea diagnosticului clinic s-a efectuat **aortografia toracică prin TC**, unde se prezintă date imagistice TC sugestive pentru anevrism sacciform al aortei toracice descendente, cu semne de ruptură (Figura 32). Coarctăție de aortă postductală (Figura 33). Stenozarea extrinsecă a bronhiei principale pe stânga, cu colabarea totală a plămânului stâng. Pleurezie pe stânga.

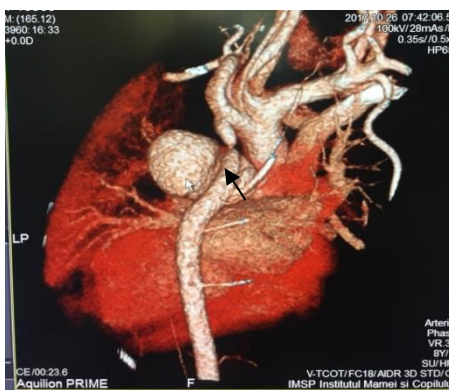


Figura 32. Aortografia toracică prin TC: anevrism sacciform al aortei toracice descendente, cu semne de ruptură

S-a solicitat consultația cardiochirurgului pentru stabilirea tacticii de tratament. Diagnosticul stabilit: MCC. Coarctăție de aortă cu localizare tipică. Dilatare poststenotică – **anevrism aortic cu ruptură**. Atelectazie totală a pulmonului stâng. Pacientul necesită tratament chirurgical de urgență.



Figura 33. Aortografia toracică prin TC: coarctăție de aortă postductală

Tratament. Luând în considerare datele anamnestice, clinice și paraclinice, copilul a fost transferat de urgență în Clinica de cardiochirurgie a IMSP Spitalul Clinic Republican *Timofei Moșneaga* pentru tratament chirurgical (conform indicațiilor vitale) cu diagnosticul de MCC. CAo, forma tipică, istmică. Aneurism gigantic poststenotic al aortei descendente cu ruptură. Valvulopatie mitrală. Insuficiență de valvă mitrală de gradele I-II. Insuficiență cardiacă CF II NYHA. Atelectazia totală a plămânului stâng. Până la corijarea chirurgicală, s-a recomandat și inițierea tratamentului insuficienței cardiace, asociat cu terapia antibacteriană și cea simptomatică [58].

S-a efectuat intervenția chirurgicală principală: rezecția aneurismului aortei descendente cu protezarea aortei descendente, retoracotomie și înlăturarea cheagurilor ce comprimau bronhia principală stângă, cazul soldându-se cu succes.

Cazul clinic nr. 2. Coarctăție de aortă cu aortopatie primară, soluționată prin reparația aortei toracice prin abordare endovasculară la copil

Prezentarea cazului clinic. Copilul N.P., de sex masculin, vârsta de 9 ani, este internat primar în Clinica de cardiologie pentru evaluare clinico-paraclinică și stabilirea tacticii de tratament, fiind în evidența cardiologului-pediatru cu AoC.

Din istoricul bolii. La evaluare – asimptomatic. Diagnosticul de AoC a fost confirmat primar ecocardiografic la vârsta de 4 ani. Coarctăție de aortă, forma tipică, istmică, cu gradient de presiune maxim = 40 mmHg. Valvă aortică bicuspidă. Insuficiența valvei Ao de gradul I. Canal arterial permeabil, iar la vârsta de 5 ani, în cadrul unui centru de chirurgie cardiovasculară

pediatrică din Ucraina – AoC, CAo severă, tipică, forma istmică. King-king a arcului aortic. Canal arterial deschis. Persistența ferestrei ovale patente, fiind recomandată TC a aortei pentru aprecierea anatomiei arcului aortic; monitorizare strictă la cardiologul-pediatru de la locul de trai; monitorizarea TA la membrele superioare și cele inferioare, tratament medicamentos cu inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei – doza pediatrică corespunzătoare, tratament chirurgical. Ulterior, la vârsta de 9 ani, copilul este adus în atenția specialiștilor: cardiolog, cardiochirurg, intervenționist, se efectuează seria de examinări recomandate în cadrul unei aortopatii congenitale combinate, inclusiv calcularea **scorului Z** la toate segmentele aortei toracice (*Detroit Data*) în baza parametrilor antropometrici (ASC, DuBois) și morfometria diametrelor ecocardiografice, fiind luată decizia de a interveni prin repararea endovasculară a aortei toracice, utilizând implantarea greifei stent *BeGraft aortic Bentley*.

Antecedente personale fiziologice: copil născut de la I sarcină, care a evoluat normal până la termenul de 38 săptămâni, naștere naturală, fără complicații, masa_n = 3800 g, talia_n = 52 cm, vaccinat conform calendarului național de vaccinare.

Anamneza patologică: copilul nu se consideră ca fiind frecvent bolnav, nu s-a aflat în supravegherea medicilor-specialiști.

Antecedente eredocolaterale: neagravate.

Anamneza alergologică, epidemiologică: neagravată.

Dezvoltarea fizică a copilului: m = 35 kg (percentila 75), t = 125 cm (percentila 50).

Datele examenului clinic obiectiv au relevat următoarele modificări: faciesul obișnuit, tegumente ușor palide, extremitățile inferioare reci. Auscultativ s-a depistat suflu cardiac, sistolic accentuat în punctul aortic, cu transmitere în spate, zona scapulară (FCC = 110 bătăi/minut). Puls slab perceptibil la nivelul arterei femurale bilateral și arterele dorsale ale piciorului. Tensiune arterială cu valori crescute la nivelul membrelor superioare (TA membre superioare maxim înregistrată – 150/90 mmHg, la momentul examinării – 100/60 mmHg; TA membre inferioare – 80/50 mmHg, discriminanță de 10-20 mm/Hg).

Examenle paraclinice de laborator și cele instrumentale au evidențiat următoarele modificări:

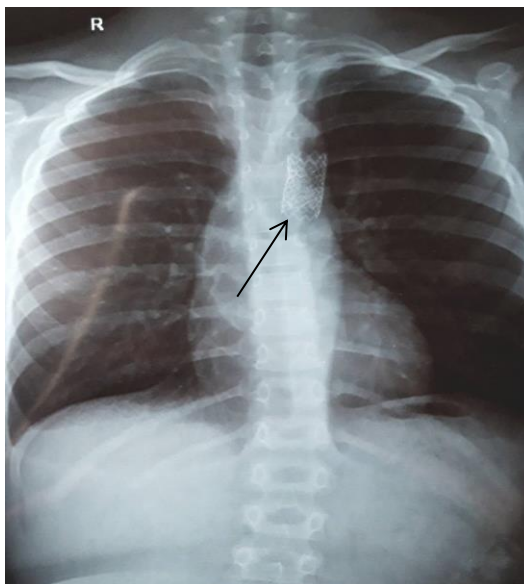
- Hemoleucograma: anemie de gradul I (Hb = 104 g/l; Er = 2.5×10^9).
- Indicii biochimici ai sângelui: markerii lezării miocardului crescuți (CK-MB – 49 U/l), reactanții de fază acută elevați (PCR = 27,3 mg/l).
- Indicii coagulogramei: indicele protrombinic – 103%; fibrinogenul – 1,95.
- Analiza generală a urinei: fără modificări.
- Radiografia cutiei toracice (proiecție frontală): plămâni aerați, desen pulmonar obișnuit.

ECG 12 derivații standard: ritm sinusal, tahicardie ușoară (FCC = 110 b/min), axa electrică cu deviere spre stânga, cu semne de hipertrofie a ventriculului stâng și dereglarea proceselor de repolarizare.

▪ Eco-CG Doppler color: coarctăție de aortă de tip membranos, circa 1 cm sub emergența arterei subclaviculare stângi, cu diametrul în partea proximală a aortei descendente 12 mm și cu **dilatate poststenotică**, ventriculul stâng hipertrofiat și ușor dilatat, cu funcție sistolică bună, fără insuficiența valvei mitrale.

Scorul Z (Detroit Data): diametrul inelului valvular – 16 mm (N – 14,34 mm), Z – 1,1; diametrul sinusului Valsalva – 25 mm (N – 19,48 mm), Z – 2,28; diametrul joncțiunii sinotubulare – 21 mm (N – 15,62 mm), Z – 2,21; diametrul arcului aortic – 15 mm (N – 15,07 mm), Z – 0,03; diametrul aortei descendente – 28 mm, Z – >2 DS.

Tratament. În baza datelor clinico-paraclinice, a fost efectuată intervenția – repararea endovasculară a aortei toracice prin intermediul implantării grefei stent *BeGraft aortic Bentley*. Protocolul intervenției: sub anestezie generală și locală, a fost puncționată artera femurală dreaptă și artera radială stângă; după traversarea coarctăției cu un ghid hidrofilic de 0,035” s-a făcut o injecție în arcul aortic și în zona coarctăției pentru a vizualiza anatomia aortei; apoi, pe un ghid *AMPLATZ-SUPER-STIFF* se trece cu grefa stent *Bentley (figura 34)* de 16-38 mm, umflat la 7 atm – adus la 16 mm. Se obține o reducere a gradului de stenoză pe aortă de la 95% la 0%; TA măsurată invaziv pre- și poststenotică = 155/90 mmHg, rezultat final bun.



Notă. Vizualizarea grefei stent *BeGraft aortic Bentley*.

Figura 349. Radiografia cutiei toracice a pacientului cu Coarctăție de aortă, VAB, dilatare de aortă descendentă

Concluzii și discuții prin prisma celor două cazuri clinice. Aneurismul aortic este a doua cea mai frecventă patologie aortică (complicație, aortopatie) după ateroscleroză. Conform ghidurilor actuale, aneurismele sunt clasificate ca leziuni ale aortei toracice și leziuni ale aortei abdominale [1, 41, 50]. Patogeneza celor două tipuri de aneurisme poate fi diferită, chiar dacă această particularitate nu a fost studiată pe larg și asemănările dintre cele două localizări ar putea contrabalansa diferențele. Zona afectării aortei depinde de localizarea AoC și separarea segmentată a aortei este oarecum artificială [158, 174, 175]. Într-un studiu multicentric de screening pentru aneurismul aortic (AA) în timpul ETT, la cei cu aneurism aortic, aorta ascendentă a fost cu dimensiuni mai crescute, cu o incidență semnificativ mai mare a bolii valvulare aortice (VAB și/sau regurgitare aortică de gradul 3 sau mai mare: 8% versus 2,6% la cei fără AAA ($p=0,017$)).

Aceste date subliniază importanța examinării întregului traiect aortic, precum și a valvei la copiii cu aneurisme aortice, atât la stabilirea diagnosticului primar al AoC, cât și în etapele de urmărire [95, 97]. Aortoangiografia prin TC, RMN cardiac sunt metodele neinvazive preferate pentru a evalua întreaga aortă [37, 19], deoarece aceste tehnici decelează așa complicații ca aneurismele, restenoza sau stenoza reziduală din cadrul SAo, CAo etc. [87, 137, 185, 188].

Prin prisma celor două cazuri, rămâne a justificată valoarea aplicativă a proiectului de cercetare, iar algoritmul integrat cu privire la complicațiile aortopatiilor congenitale la copii și recomandările practice urmează a fi implementate ca noi direcții în managementul pacienților pediatrici cu aortopatii congenitale sau genetice.





MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVĂ

INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМшР)

ул. Бурбиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. în șt. med., conf. univ.

Sergiu GLADUN
2020



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea propunerii de implementare:** „DIAGNOSTICUL TIMPURIU AL COMPLICAȚIILOR AORTOPATIILOR CONGENITALE LA COPII FUNDAMENTAT PE APRECIEREA FACTORILOR DE RISC, INTERVALUL DE VÂRSTĂ 1 LUNĂ- 18 ANI”.

2. **De cine a fost propusă:** PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ., CIUBOTARU A., dr. hab. șt. med., prof. univ., REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., SGLIMBEA A., dr. șt. med., asist. univ., GAVRILIUC N., studentă doctorandă.

3. **Unde a fost implementată:** Clinica Cardiologie IMSP IM și C.

4. **Anul implementării:** 2016-2020.

Rezultatul implementării. Depistarea a factorilor de risc în cadrul aortopatiilor congenitale își aduc aportul în depistarea timpurie a probabilității survenirii unei complicații de tip expansiv ale aortei (dilatate, disecție, anevrism, ruptură de aortă). Metoda propusă va permite ajustarea Protocoalelor Clinice Naționale, în ghidarea medicului de familie, pediatrului, cardiologului, cardiochirurgului în suspectarea unei eventuale complicații la copiii cu aortopatii congenitale confirmate ecocardiografic și inițierea timpurie a tratamentului.

5. **Eficacitatea implementării.** Depistarea factorilor de risc permite trasarea unor direcții clare privind managementul copiilor cu aortopatii congenitale, pornind de la un diagnostic timpuriu al acestor patologii, o monitorizare precisă a evoluției și punerea în vizorul tuturor pediatriilor-cardiologi, cardiochirurgi a factorilor de risc cu potențial de dezvoltare la acești copii a următoarelor complicații: dilatare, anevrism, disecție, ruptură de aortă.

Vicedirector de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf. univ., dr. în șt. med.

Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.460

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМнР)
ул. Буребиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

Director IMSP IMȘIC
Dr. șt. med., conf. univ.
Sergiu Gladun
" _____ 2020

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „APRECIEREA PROGNOSTICULUI COMPLICAȚIILOR AORTOPATIILOR CONGENITALE LA COPII, INTERVALUL DE VÂRSTĂ 1 LUNĂ- 18 ANI”

2. De cine a fost propusă: PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ., CIUBOTARU A., dr. hab. șt. med., prof. univ., REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., SGLIMBEA A., dr. șt. med., asist. univ., GAVRILIUC N., studentă doctorandă.

3. Unde a fost implementată: Clinica Cardiologie IMSP IM și C.

4. Anul implementării: 2016-2020.

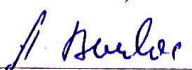
5. Rezultatul implementării: factorii de prognostic își aduc aportul în ceea ce privește consecințele pe care le putem monitoriza studiind evoluția unei aortopatii congenitale și a factorilor implicați în survenirea unei complicații, în special pentru a putea ameliora calitatea vieții copiilor cu aortopatii congenitale. Acești factori au un rol predictiv în profilaxia remodelării valvulo-vasculare, dezvoltate în ritm progresiv la copiii cu aortopatii congenitale.

6. Eficacitatea implementării: depistarea factorilor de prognostic permit o monitorizare precisă a evoluției și punerea în vizorul tuturor pediatriilor-cardiologi, cardiochirurgi a factorilor de prognostic cu potențial de dezvoltare la acești copii a următoarelor complicații: dilatare, anevrism, disecție, ruptură de aortă.

Vicedirector de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

 **Ninel REVENCO**

Secretar științific
Conf. univ., dr. șt. med.

 **Ala BURLACU**

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.459

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМнР)
ул. Буребиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

APROB

Director IMSP IMȘIC
Dr. șt. med., conf. univ.


Sergiu GLADUN
2020



ACT DE IMPLEMENTARE

- Denumirea propunerii de implementare:** „MORFOMETRIA SEGMENTARĂ A AORTEI PRIN ECOCARDIOGRAFIE BIDIMENSIONALĂ LA COPIII CU AORTOPATII CONGENITALE (STENOZA DE AORTĂ, COARCTATIE DE AORTĂ, VALVA AORTICĂ BICUSPIDĂ, SDR. GENETICE CU AFECTAREA AORTEI), INTERVALUL DE VÂRSTĂ ILUNĂ-18 ANI.”.
- De cine a fost propusă:** PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ., CIUBOTARU A., dr. hab. șt. med., prof. univ., REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., SGLIMBEA A., dr. șt. med., asist. univ., CARAMAN A., GAVRILIUC N., studentă doctorandă.
- Unde a fost implementată:** Clinica Cardiologie IMSP IM și C.
- Anul implementării:** 2016-2019.
- Rezultatul implementării:** metoda este utilizată pentru aprecierea diametrelor aortice în scopul depistării cât mai timpuriu a complicațiilor posibile (dilatate, anevrism, disecție, ruptură de aortă) din aortopatiile congenitale la copii. Metoda este destinată medicilor cardiologi, cardiochirurgi, imagiști și este utilizată în practică în clinica de Cardiologie din cadrul IMSP IMȘIC.
- Eficacitatea implementării:** Atât la copiii cu aortopatii congenitale cât și la cei cu alte afecțiuni ce implică aorta, morfometria este un criteriu cheie în survenirea complicațiilor de tip expansiv așa ca dilatarea, anevrismul, disecția sau ruptura de aortă. Aplicativitatea metodei este o șansă dublă în prognosticul survenirii unei complicații iar ajustarea ei la aria suprafeței corporale ne oferă exactitate și siguranță în managementul terapeutic ulterior.

Vicedirector de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. șt. med.


Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf.univ., dr. șt.med.


Ala BURLACU

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.461

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
INSTITUTUL
MAMEI ȘI COPILULUI
(IMSP IMȘIC)
str. Burebista, 93MD-2062, mun. Chișinău
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ИНСТИТУТ МАТЕРИ И РЕБЕНКА
(ПМСУ ИМШР)
ул. Буревиста, 93MD-2062, мун. Кишинэу
Tel. + 373 22 52-36-61;
www.mama-copilul.md e-mail: mamsicop@gmail.com

ACT DE IMPLEMENTARE

1. Denumirea propunerii de implementare: „IMPLIMENTAREA SCORULUI PEDIATRIC (Z) AL AORTEI CA INDICATOR TIMPURIU AL DEZVOLTĂRII COMPLICAȚIILOR AORTOPATIILOR CONGENITALE LA COPIII CU INTERVALUL DE VÂRSTĂ 1 LUNĂ-18 ANI”.

2. De cine a fost propusă: PALII I., dr. hab. șt. med., conf. univ., CIUBOTARU A., dr. hab. șt. med., prof. univ., REVENCO N. dr. hab. șt. med., prof. univ., SGLIMBEA A., dr. șt. med., asist. univ., GAVRILIUC N., studentă doctorandă.

3. Unde a fost implementată: Clinica Cardiologie IMSP IM și C.

4. Anul implementării: 2016-2019.

Rezultatul implementării: metoda este utilizată pentru aprecierea diametrelor aortice în scopul depistării cât mai timpurii a complicațiilor posibile (dilatate, anevrism, disecție, ruptură de aortă) din aortopatiile congenitale la copii. Metoda este destinată medicilor cardiologi, cardiochirurghi, imagiști și este utilizată în practică în clinica de Cardiologie din cadrul IMSP IM și C.

5. Eficacitatea implementării: Scorurile Z permit o interpretare atentă a mărimii aortei la diferite sexe, etnii și regiuni geografice. Atât la copiii cu aortopatii congenitale cât și la cei cu alte afecțiuni ce implică aorta, calcularea scorurilor Z permit aprecierea complicațiilor de tip expansiv așa ca dilatarea, anevrismul, disecția sau ruptura de aortă. Aplicativitatea metodei este o șansă dublă în prognosticul survenirii unei complicații iar ajustarea ei la aria suprafeței corporale ne oferă exactitate și siguranță în managementul terapeutic ulterior.

Vice director de cercetare,
inovare, transfer tehnologic
Prof. univ., dr. hab. șt. med.

Ninel REVENCO

Secretar științific
Conf. univ., dr. șt. med.

Ala BURLACU

Prezența inovației este implementată conform descrierii în cererea de inovație, certificată cu nr.462

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Gavriliuc Natalia

Semnătura

Data

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Gavriliuc Natalia

Signature

Date

Déclaration sur la responsabilité

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Gavriliuc Natalia

Signature

Date

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI MANIFESTĂRILOR ȘTIINȚIFICE
la care au fost prezentate rezultatele cercetărilor
la teza de doctor în științe medicale a dnei Gavriiliuc Natalia cu tema
Factorii de risc și diagnosticul timpuriu în complicațiile aortopatiilor congenitale la copii,
realizată în cadrul Departamentului *Pediatrie, IP USMF ” Nicolae Testemițanu”*

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

• **Articole în reviste științifice peste hotare:**

✓ articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale

Гаврилюк Н., Палий И., Ешану В. Факторы, имеющие потенциал развития дилатации аорты у детей с врожденным заболеванием аорты. *Международный научный медицинский журнал „MEDICUS”*. Волгоград, Россия, 2017, № 6(18), с. 33-36. ISSN 2409-563X (indexat în bazele: Global Impact Factor, Австралия ResearchBib, Япония).

✓ articole în reviste din străinătate recenzate

1. **Gavriiliuc N., Palii I., Eșanu V., Pîrțu L., CrivceanschI M., Sglimbea A.** Fate of coarctation of the aorta complicated with rupture of a postcoarctation giants aneurysm in a child – case raport. *Romanian Journal of Pediatric Cardiology. Iași, România*, 2018, nr. 1(1), p. 21-24. ISSN 2601-579X.
2. **Gavriiliuc N., Eșanu V., Palii I.** Association of metabolic syndrome with congenital aortopathy in the child. Case report. *Romanian Journal of Pediatric Cardiology. Iași, România*, 2018, nr. 1(1), p. 15-17. ISSN 2601-579X.

• **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

✓ articole în reviste de categoria B

3. **Gavriiliuc N.** Factorii de risc și diagnosticul precoce în complicațiile din aortopatiile congenitale la copii. *Buletin de perinatologie*. 2019, nr. 2(83), p. 42-47. ISSN 1810-5289.
4. **Popovici I., Palii I., Liuba P., Gavriiliuc N.** Urmărirea clinică a tratamentului coarctației de aortă cu o nouă generație de dispozitive. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. Chișinău*, 2019, nr. 1(61), p. 217-223. ISSN 1857-0011.
5. **Gavriiliuc N., Eșanu V., Palii I.** Sindromul metabolic și aortopatiile congenitale la copii: contribuția la riscul cardiometabolic global – prezentare de caz. *Buletin de perinatologie*. 2018, nr. 4(80), p. 17-20. ISSN 1810-5289.

6. **Gavriliuc N.**, Palii I., Ciubotaru A., Repen O., Zahariuc T., Crivceanschi E. Un caz rar de coarctăție de aortă, complicată cu ruptură de anevrism gigantic la copil – raport de caz. *Buletin de perinatologie*, 2017, nr. 3(75), p. 66-69. ISSN 1810-5289.
- **Rezumate/teze în lucrările conferințelor științifice naționale sau internaționale**
7. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Pîrțu, L., Rodoman I. Scorul Z al diametrelor aortice la copiii cu aortopatii congenitale. *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie „Ghiduri și protocoale în Pediatrie”*. București, România, 3-6 aprilie, 2019, vol. LXVIII (suppl.), p. 24. ISSN 1454-0398.
8. **Гаврилюк Н.В.**, Палий И.И., Ешану В.Г., Пырцу Л.Г., Ешану В.Ф. Осложнения врожденных аортопатий у детей. *Сборник тезисов XXI Конгресса педиатров России с международным участием “Актуальные проблемы педиатрии”*, Москва, 15–17 февраля 2019 г., с. 51.
9. **Gavriliuc N.**, Palii I., Revenco N., Eșanu V., Pîrțu L., Jumiga D. Implicații genetice în aortopatiile congenitale la copii. *Volum de rezumate. Congresul de cardiologie pediatrică*. Iași, România, 17-19 mai 2018, p. 50. ISSN 2601-6796.
10. **Gavriliuc N.**, Eșanu V., Pirtu L., Palii I. The impact of arterial hypertension on aorta geometry after surgical repair of aorta coarctation in children. *Abstract Book. The 7th International Medical Congress for Students and Young Doctor. MedEspera*. Chișinău, Republica Moldova, 3-5 mai 2018, p. 51.
11. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Caraman A. Associated complications of congenital aortopathies in children. *Abstracts. The Moldovan Medical Journal. The IVth Congress of Radiology and Medical Imaging of the Republic of Moldova with international participation*. Chișinău, Republica Moldova, 31 mai – 2 iunie 2018, vol. 61, p. 65. ISSN 2537-6373.
12. **Gavriliuc N.**, Palii I., Sglimbea A., Ciubotaru A., Caraman A. Substratul genetic în aortopatiile congenitale la copii. *Volum de rezumate. Buletin de perinatologie*. Chișinău, Republica Moldova, 2018, nr. 4(80), p. 86. ISSN 1810-5289.
13. **Gavriliuc N.**, Eșanu V., Palii I. Interferența dintre aortopatiile congenitale și sindromul metabolic la copil. *Volum de rezumate. Revista română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie „Progrese în Pediatrie”*. București, România, 21-24 martie 2018, vol. LXVII (suppl.), p. 120. ISSN 1454-0398. 30P.

14. **Gavriliuc N.**, Esanu V., Palii I. Arterial hypertension – the impact on aorta geometry after surgical repair of aorta coarctation in children. *Abstracts. 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA)*. Valencia, Spain, 9-11 February 2018, p. 16.
15. **Gavriliuc N.**, Eșanu V., Pirtu L., Ciubotaru A., Palii I. Patternul diametrelor aortice la copii cu aortopatii congenitale. *Volum de rezumate. Supliment la Revista Română de Cardiologie. Al 57-lea Congres Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 19-22 septembrie 2018, vol. 28, p. 106-107. ISSN 2392-6910.
16. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Ciubotaru A., Pîrțu L. O combinație de aortopatii congenitale cu multiple implicații terapeutice. Prezentare de caz. *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie „Progrese în Pediatrie”*. București, România, 21-24 martie 2018, vol. LXVII (suppl.), p. 121. ISSN 1454-0398. 33P.
17. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Pîrțu L., Caraman A. Aortopatiile congenitale la copii. *Volum de rezumate. Revista Română de Pediatrie. Conferința Națională de Pediatrie „Progrese în Pediatrie”*. București, România, 21-24 martie 2018, vol. LXVII (suppl.), p. 120-121. ISSN 1454-0398. 32P.
18. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Zahariuc T., Repen O., Crivceanschi E. Formarea aneurismului gigant în aorta descendentă asociată cu coarctare aortică la copil – raport de caz. *Volum de rezumate. Congresul de Cardiologie Pediatrică*. Iași, România, 17-19 mai 2018, p. 48. ISSN 2601-6796.
19. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Eșanu V. ș.a. Aortopatiile congenitale: similitudini clinico-evolutive, diagnostice și prognostice. *Volum de rezumate. Conferința Națională cu Participare Internațională „NETINCARE – standarde europene și bune practici în ocrotirea sănătății mamei și copilului”*. Chișinău, 2016, p. 28-30. ISBN 978-9975-4464-4-0.
20. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Eșanu V. ș.a. Malformații cardiace congenitale severe la copii. *Volum de prezentări și rezumate. Conferința Națională de Pediatrie cu participare internațională „Probleme și căi de soluționare în asistența medicală copiilor”*. Chișinău, 2016, p. 26-27. ISBN 978-9975-4464-5-7.
21. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Eșanu V. Aspecte clinico-evolutive ale aortopatiilor congenitale la copii. *Volum de prezentări, postere și rezumate. Conferința Națională cu participare internațională “Actualități în pediatrie”, consacrată celei de-a 70-a aniversări a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în cadrul Expoziției „MoldMedizin & MoldDent”*. Chișinău, 2015, p. 29.

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

- ✓ Internaționale

22. **Gavriliuc N.** Factorii de risc și diagnosticul precoce în complicațiile din aortopatiile congenitale la copii. *Conferința națională Bienala Chișinău-Sibiu, ediția a III-a „Interdisciplinaritate în bolile infecțioase pediatrice”*, Chișinău, Republica Moldova, 16-18 mai, 2019 (raport).
23. **Gavriliuc N.,** Palii I., Revenco N., Eșanu V. ș.a. Implicații genetice în aortopatiile congenitale la copii. *Congresul de Cardiologie pediatrică*. Iași, România, 17-19 mai, 2018 (raport).
24. **Gavriliuc N.,** Palii I. Paternul diametrelor aortice la copiii cu aortopatii congenitale. *Conferința națională Zilele USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, Republica Moldova, 15-19 octombrie 2018.
25. **Gavriliuc N.,** Palii I. Substratul genetic în aortopatiile congenitale la copii. Al VII-lea *Congres Național de Pediatrie cu participare internațională „Urgențele pediatrice și managementul actului medical”*. Chișinău, Republica Moldova, 14-15 septembrie 2018.
26. **Gavriliuc N.** Aortopatiile congenitale la copii. *Conferința Națională de Pediatrie cu participare internațională „Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor”*. Chișinău, 9-10 septembrie 2016 (raport).

- ✓ Naționale

27. **Gavriliuc N.,** Eșanu V., Palii I. Interferența dintre aortopatiile congenitale și sindromul metabolic la copil. *Conferința Națională de Pediatrie „Progrese în Pediatrie”*. București, România, 21-24 martie 2018. 30P.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓ Internaționale

28. **Gavriliuc N.,** Palii I., Eșanu V., Pîrțu L., Caraman A. Aortopatiile congenitale la copii. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie*. România, București, 2018 (poster).
29. **Gavriliuc N.,** Palii I., Eșanu V., Zahariuc T. ș. a. Formarea aneurismului gigant în aorta descendentă asociată cu coarctarea aortică la copil – raport de caz. *Congresul de Cardiologie Pediatrică*. Iași, România, 17-19 mai 2018 (poster).

30. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Ciubotaru A., Pîrțu L. O combinație de aortopatii congenitale cu multiple implicații terapeutice. Prezentare de caz. *Conferința Națională de Pediatrie. Progrese în Pediatrie*. România, București, 21-24 martie 2018 (poster).
31. **Gavriliuc N.** The Impact on Aorta Geometry After Surgical Repair of Aorta Coarctation in Children. *ICHA-abstracts. 1st International Congress of Hypertension in Children and Adolescents (ICHCA)*. Spain, Valencia, February 9-11, 2018 (poster).
32. **Gavriliuc N.**, Esanu V., Pîrțu L., Ciubotaru A., ș.a. *Pattern-ul diametrelor aortice la copii cu aortopatii congenitale. Al 57-lea Congres Național de Cardiologie*. Sinaia, România, 19-22 septembrie 2018 (poster).
33. **Gavriliuc N.**, Palii I., Eșanu V., Zahariuc T. ș.a. Formarea aneurismului gigant în aorta descendentă asociată cu coarctarea aortică la copil – raport de caz. *Congresul de Cardiologie Pediatrică*. Iași, România, 17-19 mai, 2018 (poster).