

1(57) ■ 2013

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL PAPAERS

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
APRECIEREA EFECTULUI BETA-BLOCANTULUI CARDIO-
SELECTIV BISOPROLOL ASUPRA INDICILOR CLINICI ȘI AI
VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC LA COPIII CU PRO-
LAPS DE VALVĂ MITRALĂ

3

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
ESTIMATION OF EFFECT OF CARDIOSELECTIV
BETABLOKER (BISOPROLOL) ON CLINICAL SYMPTOMS
AND HEART RATE VARIABILITY AT CHILDREN
WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

Maria Timoșco Maria, Victoria Bogdan, Aliona Velciu
SEMNIȚAȚIA UNOR GENURI DE MICROORGANISME
ALE FAMILIEI STREPTOCOCCACEAE
ÎN ACTIVITATEA VITALĂ A MACROORGANISMULUI

8

Maria Timoșco Maria, Victoria Bogdan, Aliona Velciu
THE SIGNIFICANCE OF SEPARATE GENERA
MICROORGANISMS FROM FAMILY STREPTOCOCCACEAE
IN THE VITALITY OF MACROORGANISMS

**Elena Samohvalov, Corina Iliadi-Tulbure,
Irina Sagaidac, Vera Melniciuc**
ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ
A CONSTIPAȚIEI ÎN SARCINĂ

12

**Elena Samohvalov, Corina Iliadi-Tulbure,
Irina Sagaidac, Vera Melniciuc**
ASPECTS OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CONSTI-
PATION IN PREGNANCY

**Aliona Dobrovolskaia-Catrinici,
Veaceslav Moșin, Mihail Stratilă**
DETECTAREA PRENATALĂ A ANOMALIILOR
CONGENITALE PRIN METODE INVAZIVE ÎN REPUBLICA
MOLDOVA, RISCURI ȘI BENEFICII

15

**Aliona Dobrovolskaia-Catrinici,
Veaceslav Moșin, Mihail Stratilă**
PRENATAL DETECTION OF CONGENITAL ANOMALIES BY
INVASIVE METHODS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA,
RISKS AND BENEFITS

V. Petrovici, S. Babuci
INFECȚIA HIDATICĂ UMANĂ: CONSIDERAȚIUNI EVOLU-
TIVE ALE HIDATIDOZEI CHISTICE HEPATICE LA COPIL

19

V. Petrovici, S. Babuci
HUMAN HYDATID INFECTION: EVOLUTIONARY CONSIDERA-
TIONS OF CYSTIC HIDATIDOSIS HEPATIC OF THE CHILDREN

PROBLEMELE GENETICII MEDICALE

PROBLEMS OF MEDICAL GENETICS

**Natalia Barbova, Mihail Strătilă, Mariana Sprincean, Vladimir
Egorov, Elena Halabudenco, Viorica Secrieru**
OPORTUNITĂȚI ȘI PERSPECTIVE DE DIAGNOSTIC
CITOGENETIC PRENATAL AL SINDROMULUI DOWN
ÎN REPUBLICA MOLDOVA

27

**Natalia Barbova, Mihail Strătilă, Mariana Sprincean,
Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Viorica Secrieru**
POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF PRENATAL
CYTOGENETIC DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME
IN REPUBLIC OF MOLDOVA

Natalia Mocanu, Victoria Sacară, T. Todorov, St. Groppa
CERCETAREA LEGĂTURII HIPOCERULOPLASMINEMIEI
CU MUTAȚIILE ÎN GENA ATP7B

32

Natalia Mocanu, Victoria Sacară, T. Todorov, St. Groppa
INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN HYPOCERU-
LOPLASMINEMIA AND ATP7B GENE MUTATIONS

**Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Elena Halabudenco,
Ana Mișina, Tatiana Samoilenco**
PARTICULARITĂȚILE POLIMORFISMULUI CLINIC ȘI
CITOGENETIC ÎN SINDROMUL TURNER

37

**Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Elena Halabudenco,
Ana Mișina, Tatiana Samoilenco**
PECULIARITIES OF CLINICAL AND CYTOGENETIC
POLYMORPHISM IN TURNER SYNDROME

Victoria Sacara, A. Zibert, H. H.-J. Schmidt
ACTIVITATEA FUNCȚIONALĂ A LINIILOR DE CELULE CHO,
CE EXPRESEAZĂ DIFERITE MUTAȚII ALE GENEI ATP7B
(STUDIUL CITOTOXICITĂȚII DETERMINATE DE ANUMITE
CONCENTRAȚII DE CUPRU ȘI ZINC)

CAZ CLINIC

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Laura Trandafir, Dana Anton
ENCEFALOPATIA EPILEPTICĂ INFANTILĂ PRECOCE -
SINDROMUL OHTAHARA

**PROBLEME ORGANIZATORICE ÎN ACORDAREA
ASISTENȚEI MEDICALE GRAVIDELOR ȘI GINECOPATIILOR**

Valentin Țirșu
REZULTATELE ACTIVITĂȚII POLICLINICII CONSULTATIVE
PENTRU FEMEII A CENTRULUI PERINATOLOGIC REPUBLICAN

ETICA MEDICALĂ

Moșin V., Eșanu A.
ASPECTE ETICE ALE REPRODUCERII
UMANE ASISTATE MEDICAL

BIBLIOTECA COCHRANE

Gian Carlo di Renzo, Luis Cabero Roura et.al.
LINII DIRECTOARE PENTRU MANAGEMENTUL TRAVALIULUI
SPONTAN ÎNAINTE DE TERMEN: IDENTIFICAREA TRAVALIULUI
SPONTAN ÎNAINTE DE TERMEN, DIAGNOSTICUL RUPTURII PRE-
MATURE ÎNAINTE DE TERMEN A MEMBRANELOR ȘI INSTRUMENTE
DE PREVENIRE A NAȘTERII ÎNAINTE DE TERMEN

ALTE MATERIALE

CONCEPTUL DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII PENTRU
ÎNGRIJIRILE PERINATALE

JUBILEU

PROFESOR UNIVERSITAR PETRU ROȘCA
LA CEA DE-A 75 ANIVERSARE

Victoria Sacara, A. Zibert, H. H.-J. Schmidt
THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF CHO CELL LINES
EXPRESSING DIFFERENT ATP7B MUTATIONS
(THE CYTOTOXICITY OF THE CERTAIN
CONCENTRATIONS OF COPPER AND ZINC)

CLINICAL LECTURES

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Laura Trandafir, Dana Anton
INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY EARLY -
SYNDROME OHTAHARA

**ORGANIZATIONAL PROBLEMS IN PROVIDING
MEDICAL ASSISTANCE TO PREGNANT WOMEN**

Valentin Țirșu
ACTIVITY RESULTS IN WOMEN HEALTH POLICLINIC
OF REPUBLICAN PERINATAL CENTER

MEDICAL ETHICS

Moșin V., Eșanu A.
ETHICAL ASPECTS OF MEDICAL ASSISTED
HUMAN REPRODUCTION

THE COCHRANE LIBRARY

Gian Carlo di Renzo, Luis Cabero Roura et.al.
GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SPONTANEOUS
PRETERM LABOR: IDENTIFICATION OF SPONTANEOUS
PRETERM LABOR, DIAGNOSIS OF PRETERM PREMATURE
RUPTURE OF MEMBRANES, AND PREVENTIVE TOOLS
FOR PRETERM BIRTH

OTHER PUBLICATIONS

THE CONCEPT OF QUALITY MANAGEMENT
FOR PERINATAL CARE

ANNIVERSARY

PROFESSOR PETRU ROSCA
AT HIS 75TH ANNIVERSARY



COLEGIUL DE REDACȚIE

Președintele de onoare a consiliului de redacție **E. GLADUN**
Președintele executiv a consiliului de redacție **P. STRATULAT**
Vice-președinte **V. FRIPTU**
Vice-președinte **Ludmila EȚCO**
Secretar responsabil **M. ȘTEMBERG**
Membri: E. GUDUMAC, O. CERNEȚCHI, L. VASILOS,
G. BOIAN, V. MOȘIN, N. REVENCO, A. CURTEANU,
M. ROTARU

Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 115
Tel.: 55-96-62

CONSILIUL DE REDACȚIE

A. ALIAMAZEAN (Rusia), **V. ANCAR** (România), **B. VENȚCOVȘCHI**
(Ucraina), **P. VÂRTEJ** (România), **G. LAZDANE** (Danemarca), **F. DAHNO**
(Ucraina), **D. DEVICTOR** (Franța), **V. ZAPOROJAN** (Ucraina), **G. COVALCIUC**
(Moldova), **GH. PALADI** (Moldova), **M. ROTARU** (Moldova), **A. SERBENCO**
(Moldova), **M. RUDI** (Moldova), **Vera SMETNIC** (Rusia), **Elena UVAROVA**
(Rusia), **F. STAMATIAN** (România), **F. UXA** (Italia), **M. CARRAPATO**
(Portugalia), **A. ANSTAKLIS** (Grecia), **Alberta BACCI** (Danemarca), **Elizaveta**
ȘUNICO (Ucraina), **Silvia STOICESCU** (România), **V. MAIDANNIC** (Ucraina),
M. STAMATIN (România), **J. GARDOSI** (Maria Britanie).

Вестник перинатологии
Научно-практический журнал
ответственность за достоверность информации, содержащейся в
рекламных материалах, несут рекламодатели

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



Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

APRECIEREA EFECTULUI BETA-BLOCANTULUI CARDIOSELECTIV BISOPROLOL ASUPRA INDICILOR CLINICI ȘI AI VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC LA COPIII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP ICȘDOSMȘIC (director științific – dr. hab. medicină, prof. univ. P. Stratulat)

SUMMARY

ESTIMATION OF EFFECT OF CARDIOSELECTIV BETABLOKER (BISOPROLOL) ON CLINICAL SYMPTOMS AND HEART RATE VARIABILITY AT CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

Key words: mitral valve prolapse, heart rate variability, clinical symptoms, hemodynamic indicators, betabloker (bisoprolol).

Background: *studying of influence of betabloker (bisoprolol) on clinical symptoms and heart rate variability in children with mitral valve prolapse.*

Material and methods: *the carried out research has included 50 children, with mitral valve prolapse I and II degree, at the age from 7 till 18 years: I group (bisoprolol) - 30 (60,0 %) children, average age (12,90±0,53) years and II group (placebo) - 20 (40,0 %) children, average age (13,5±0,60) years, doses of bisoprolol (PO): 1,25-2,5mg/kg/dose with inspection of clinical symptoms and paraclinical investigations (ECG, ECO CG, Holter monitoring 24 hours, statistic and spectral parameters of heart rate variability, ambulatory blood pressure monitoring 24 hours). Follow-up at 1 and 3 months.*

Results: *results of research have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse is accompanied by various clinical symptoms with prevalence of heart pains (90%) and palpitations in 88,0% cases.*

Conclusions: *heart rate represents an indicator for changes in autonomous nervous system functionality. Studies on heart rate variability have a diagnostic and prognostic role in physical examination of healthy people, athletes and different pathologic disturbances. The risk of arrhythmias in children with mitral valve prolapse (MVP) syndrome is hard to estimate but should not be ignored because of high prevalence of the disease in population. The influence of bisoprolol on indicators of heart rate variability it was characterized by decrease of statistics and spectral parameters characteristic for activity of sympathetic vegetative nervous system. Bisoprolol can be recommended in the scheme of treatment at children with symptomatic mitral valve prolapse as possesses high cardioselectivity (1:75).*

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТА КАРДИОСЕЛЕКТИВНОГО БЕТАБЛОКАТОРА БИСОПРОЛОЛ НА КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

Проведенное исследование включает наблюдение 50 детей, в возрасте от 7 до 18 лет, с пролапсом митрального клапана (ПМК) I и II степени: I группа - 30 (60,0%) детей средний возраст (12,93±0,52) лет, которые получали бисопролол в дозе 1,25-2,5 мг/24 часа и II группа - 20 (40,0%) детей, средний возраст (13,55±0,60) лет, которые получали плацебо, изучались клинические показатели и результаты параклинических исследований (ЭКГ, УЗИ сердца, ЭКГ Холтер мониторинг 24 часа с изучением variability сердечного ритма, амбулаторное автоматическое мониторинг артериального давления). Результаты исследования выявили наличие у пациентов с ПМК различных клинических симптомов с преобладанием болей в области сердца (90,0%) и сердцебиений (88,0%). Сердечный ритм является индикатором изменений в автономной нервной системе. Исследования по variability сердечного ритма имеют диагностическую и прогностическую роль в физическом осмотре здоровых людей, спортсменов и выявлении различных патологических нарушений. Риск развития аритмий у детей с пролапсом митрального клапана трудно оценить, но не следует игнорировать из-за высокой распространенности болезни среди населения. Влияние бисопролола на параметры variability ритма сердца определил уменьшение статистических и спектральных параметров характерных для активности симпатической вегетативной нервной системы. Бисопролол может быть рекомендован в схеме лечения детей с симптомами ПМК, так как является препаратом наиболее высокой степени селективности (1:75).

Introducere

Incidența prolapsului valvular mitral (PVM) la copii variază de la 2% la 16% și depinde de metoda de examinare (auscultație, fonocardiografie, ecocardiografie) [4]. PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă 7-15 ani, iar la vârste sub 10 ani se determină în proporții egale la băieții și fetițele [4]. După vârsta de 10 ani afecțiunea prevalează la fetițe (raportul băieții fetițe 1:2).

Definiția variabilității ritmului cardiac reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, ce se estimează prin evaluarea complexelor QRS succesive pe traseele ECG obținute timp de 24 de ore prin monitorizare ambulatorie ECG sau pe traseele ECG înregistrate pentru perioade determinate de timp.

Obiectivele monitorizării ambulatorii ECG la pacienții pediatrici sunt reprezentate de evaluarea simptomelor ce pot fi corelate cu prezența unei aritmii, a riscului la pacienții cu afectare cardiacă cunoscută și de evaluarea ritmului cardiac după tratamentul farmacologic al unei aritmii [2, 3, 5].

Există două metode de analiză a variabilității ritmului cardiac, și anume: analiza domeniului de timp (*time domain analysis*) și analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*), ambele metode având valoare diagnostică echivalentă [1, 5, 6].

Analiza domeniului de timp are ca principiu detectarea fiecărui complex QRS cu măsurarea intervalelor dintre două complexe succesive QRS normale, calculându-se apoi frecvența cardiacă medie, diferența dintre cel mai scurt și cel mai lung interval RR, diferența dintre frecvența cardiacă nocturnă și diurnă.

Analiza domeniului de frecvență oferă informații asupra distribuției puterii funcției de frecvență. Aprecierea spectrală a variabilității intervalelor RR permite o evaluare cantitativă a influenței modulatorii vagale asupra frecvenței cardiace, furnizând totodată informații vizând activitatea sistemului simpatic [2]. Analiza spectrală permite evaluarea modulării vegetative a ritmului cardiac și se face în mod obișnuit prin transformare *Fourier* rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență.

Recomandările Grupului de Lucru nr.4 al Colegiului American al Cardiologilor în problemele cardiomiopatiei hipertrofice și altor cardiomiopatii, PVM, miocardită și sindromul Marfan, din 2005, includ folosirea beta-blocaților la pacienții cu PVM și palpitații asociate cu tahiaritmii moderate sau creșterea simptomelor adrenergice și cu dureri retrosternale, cardialgii, anxietate, fatigabilitate [7].

Grupul de Lucru al Societății Europene de Cardiologie în utilizarea β -blocaților în maladiile cardiovasculare din 2004, recomandă indicarea lor în diverse tulburări de ritm supraventriculare conform nivelului de evidență [8].

Scopul studiului. Studiarea efectului betablocantului cardioselectiv (bisoprolol) asupra simptomatologiei

și parametrilor statistici și spectrali ai variabilității ritmului cardiac la copiii cu prolaps de valvă mitrală (PVM).

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 50 copii, cu vârsta cuprinsă între 7 și 18 ani, cu PVM gradul I și gradul II, spitalizați în secția de cardiologie a IMSP ICȘDOSMC, în perioada anilor 2008-2010, cu adresare primară, acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților).

Criteriile de includere în etapa de tratament au fost următoarele: prezența PVM de gradele I și II, tonusul vegetativ inițial simpaticotonic și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, extrasistole supraventriculare și ventriculare la monitorizarea Holter ECG 24 de ore. Părinții pacienților au semnat un acord informat înainte de includerea în studiu. Din copiii eligibili au fost formate două loturi prin metoda de selecție aleatorie echilibrată: lotul I de bază, a inclus 30 copii (vârsta medie $12,93 \pm 0,52$ ani) cărora li s-a administrat bisoprolol în doza uzuală $1,25-2,5$ mg/24 ore și lotul II, lotul martor (vârsta medie $13,55 \pm 0,60$ ani) 20 de copii care au primit placebo. Ca placebo au fost utilizate pastile identice după formă, ambalaj cu substanțe de formare a speciilor comandate la Î.M. „Farmaco” S.A. Pacienții au fost evaluați inițial, la 1 lună și la 3 luni. Evaluarea inițială și cea repetată au inclus anchetarea, examenul clinic standard, ECG de repaus, ecocardiografie cu Doppler color, monitorizarea ambulatorie Holter ECG 24 ore cu evaluarea VRC și monitorizarea ambulatorie automată a TA 24 de ore. Monitorizarea pacienților în etapa de tratament a inclus și determinarea reacțiilor adverse posibile, complicațiilor la tratament. De menționat că după 1 lună de utilizare a preparatului la 1 pacient din lotul I tratamentul a fost modificat cu administrarea cordaronei (din motivele instalării dereglărilor de ritm cu modificări hemodinamice), 1 pacient a suspendat nemotivat tratamentul și 1 pacient nu s-a prezentat la evaluarea în dinamică. Astfel, în lotul I (copii cu tratament cu bisoprolol) la 1 lună s-au evaluat 27 copii, la 3 luni – 27 copii. În lotul placebo la 1 lună au fost evaluați 19 copii (un copil a fost exclus din studiu din motivele lipsei complianței), la 3 luni – 19 copii. Așadar, din cei 50 copii incluși în etapa de tratament au finalizat supravegherea 46 copii.

Discuții. Copiii din etapa de tratament incluși în studiu au fost divizați în trei grupuri în funcție de vârstă. Astfel, în grupul I au fost incluși copiii cu vârstele cuprinse între 7-10 ani – 11 (22,0%) copii, în grupul II între 11-14 ani – 16 (32,0%) copii și grupul III a fost constituit din pacienți în perioada de pubertate tardivă având 15-18 ani – 23 (46,0%) [Figura 1].

Analiza copiilor din lotul examinat după vârstă a determinat predominarea grupului de vârstă 15-18 ani în 23 (46,0%) cazuri, cu prevalarea în lotul II (placebo) la 12 (60,0%) copii, loturile examinate nu se

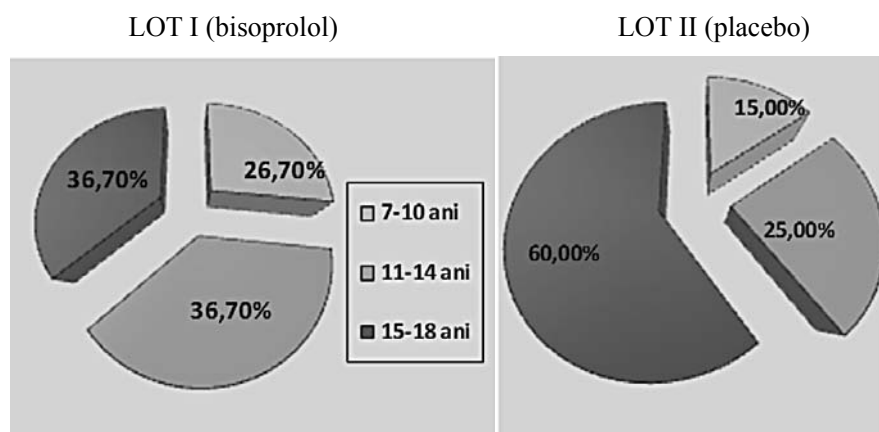


Fig. 1. Repartiția pe grupe de vârstă a copiilor cu PVM care au urmat tratamente de durată cu bisoprolol, n=50

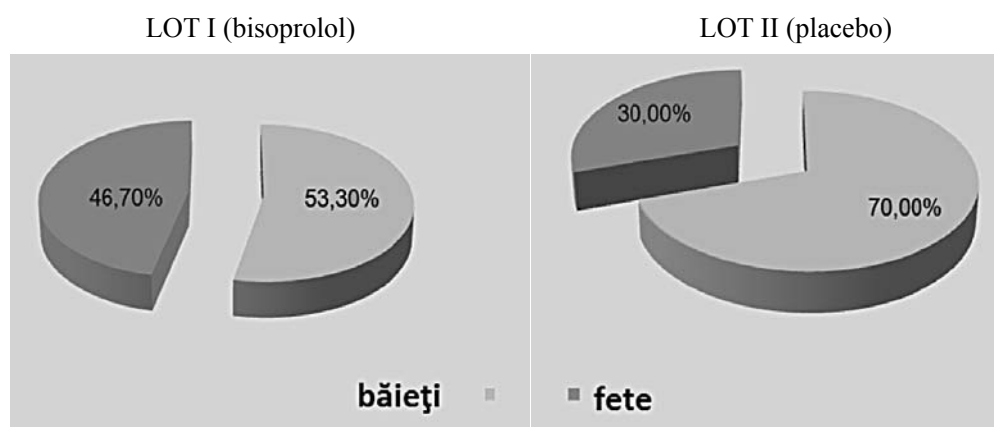


Fig. 2. Repartiția de sex a loturilor de copii care au administrat diferite formule de tratament, n=50

deosebeau semnificativ după vârstă ($p > 0,05$). După apartenența de sex lotul pacienților cu PVM a inclus 30 băieți (60,0%) și 20 (40,0%) fete. Repartiția după sex a copiilor examinați a demonstrat următoarele particularități (figura 2).

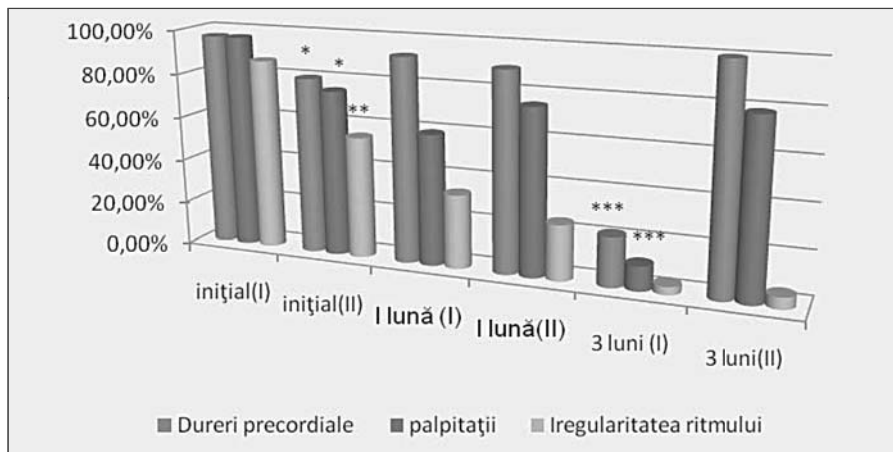
Studierea apartenenței de sex a demonstrat predominarea în ambele loturi a băieților - 16 (53,3%) băieți lotul I (bisoprolol) și 14 (70,0%) lotul II (placebo), cu diferențe statistice ne semnificative ($p > 0,05$).

Inițial toți copiii cu PVM incluși în etapa de tratament (au fost copii cu simpaticotonie și reactivitate hipersimpaticotonică) prezentau acuze de dureri precordiale (90,0%) cu predominarea caracterului înțepător, cu o durată de 10-20 minute, fiind provocate de asocierea diversilor factori (emoții, efort fizic, hiperventilație, dureri în repaus) la 80,0%. În 38,0% cazuri durerile precordiale erau cu iradiere. Palpitațiile de asemenea au fost destul de frecvente. Astfel, palpitațiile au fost prezente în 88,0% cazuri la copiii cu PVM și TFC și care aveau o durată de 20-30 minute în 43,0% cazuri. Senzații de iregularitate a ritmului cardiac cu predominarea în orele matinale au fost prezente la 37 (74,0%) copii.

Noi am analizat dinamica simptomatologiei clinice pe fundalul tratamentului cu bisoprolol la copii cu PVM. Astfel, analiza indicilor clinici în dinamică la o

lună a notat persistența durerilor precordiale la majoritatea copiilor din studiu - 25 (92,60%) copii din lotul I vs 18 (90,0%) copii din lotul II ($p > 0,05$), dar este de menționat faptul micșorării duratei durerilor precordiale de la 10-20 minute la 5-10 minute în lotul I (bisoprolol) în 13 (52,0%) cazuri, atunci când în lotul placebo durata durerilor precordiale nu s-a modificat ($p < 0,001$). În dinamică, la 3 luni, la fel persistau durerile precordiale - total pe grup la 25 (92,60%) copii. S-a notat o micșorare considerabilă a prezenței și duratei durerilor precordiale la copiii care urmau tratament cu bisoprolol în comparație cu placebo. Așadar, la pacienții lotului II (placebo) durerile precordiale au fost înregistrate la 19 copii (100,0%) vs 6 (22,22%) copii din lotul I ($p < 0,001$). Durata durerilor precordiale la majoritatea copiilor din lotul I la interval de 3 luni s-a micșorat până la 5-10 minute (5 copii; 83,33%), în timp ce în lotul placebo durata durerilor precordiale a rămas la valorile inițiale de 10-20 minute - 18 copii (94,74%; $p < 0,001$).

Analiza distribuției cantitative a pacienților cu PVM care prezentau acuze de palpitații pe fundalul tratamentului a notat persistența palpitațiilor în ambele loturi la interval de 1 lună ($p > 0,05$), dar aceste fenomene au cedat considerabil după 3 luni de tratament: 3 (11,11%) copii în lotul I (bisoprolol) vs 15 (78,95%)



Notă: * - $p < 0,05$
 ** - $p < 0,01$
 *** - $p < 0,001$

Fig. 3. Ponderea manifestărilor cardiovasculare pe fundalul tratamentului de durată cu bisoprolol al pacienților cu PVM, $n=50$

copii în lotul II (placebo medicat) [$p < 0,001$]. Este de menționat că palpitațiile se manifestau predominant în orele matinale și mai frecvent la copii din lotul II – 15 (78,95%) vs 3 (11,11%) copii în lotul I ($p < 0,001$).

Blocada beta-adrenergică nu a influențat asupra senzațiilor de iregularitate a ritmului cardiac. Astfel, acest fenomen persista la intervale de 1 și 3 luni în ambele loturi examinate. Iregularitate a ritmului cardiac la 1 lună au manifestat 14 (29,79%) copii cu PVM din lotul I (bisoprolol) vs 9 copii (33,33%) din lotul II ($p > 0,05$); dinamica la 3 luni a evaluat prezența la 1 (3,70%) copil din lotul I vs 1 (5,26%) copil în lotul II ($p > 0,05$) [figura 3].

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC), măsură a variației dintre două bătăi cardiace, a fost măsurată prin evaluarea complexelor QRS succesive cu utilizarea analizei domeniului de timp și aprecierea parametrilor statistici: SDNN = deviația standard a mediei tuturor intervalelor R-R normale din 24 de ore și pNN50 = procentul de intervale R-R adiacente care diferă cu mai mult de 50 ms, calculat pe întreaga durată de 24 de ore a înregistrării [2]. Parametrii VRC analizați la pacienții cu PVM simptomatic sunt prezentați în Tabelul 1.

Parametrii statistici ai domeniului de timp a VRC (SDNN și PNN 50) apreciați inițial la copiii ambelor loturi nu se deosebeau semnificativ ($p > 0,05$).

Dinamica la o lună și 3 luni a acțiunii bisoprololului asupra parametrului SDNN, ce reprezintă estimatorul global al VRC reflectă o scădere mai vădită a parametrului în comparație cu valorile inițiale la copiii lotului II (-6,60; -4,89) vs la copiii lotului I (-1,48; -4,15), diferența cu nivelul inițial al SDNN cu grupurile evaluate a fost discretă ($p > 0,05$).

Evaluarea parametrului statistic în timp real PNN50 în dinamică la o lună și 3 luni de tratament cu bisoprolol a demonstrat o creștere în comparație cu valorile inițiale în lotul I (6,42; 3,87) vs o scădere la pacienții lotului II (-0,40; -1,28) care au administrat placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

Tabelul 1

Dinamica parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac în tratamentul de durată cu bisoprolol la pacienții cu PVM, $n=50$

Parametrii	lot I			lot II			p	
	N	M	m	N	M	m		
SDNN, ms	inițial	30	156,1	6,98	20	182,75	11,6	>0,05
	1 lună	27	155,41	6,93	20	176,15	11,02	>0,05
	3 luni	27	152,74	6,71	19	178,84	11,68	>0,05
	Δ i-1	27	-1,48	3,96	20	-6,60	5,36	>0,05
	Δ i-3	27	-4,15	5,63	19	-4,89	5,48	>0,05
PNN50, %	inițial	30	20,32	2,33	20	27,01	3,0	>0,05
	1 lună	27	27,31	2,79	20	26,6	2,95	>0,05
	3 luni	27	24,76	2,48	19	26,14	2,98	>0,05
	Δ i-1	27	6,42**	1,85	20	-0,40	0,67	<0,01
	Δ i-3	27	3,87	2,44	19	-1,28	0,65	<0,05

Astfel, conform datelor analizei în domeniul timp care denotă o creștere a parametrului statistic calculat pe parcursul a 24 de ore, PNN50 după administrarea bisoprololului la pacienții lotului I și nu a permis de a constata o reducere a valorilor medii ale parametrului statistic SDNN față de valorile inițiale la copiii lotului I.

Terapia de durată cu bisoprolol a semnalat modificări benefice prin activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic și scăderea activității sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții cu PVM.

Am continuat studiul evaluând variabilitatea ritmului cardiac prin analiza spectrală a modulării vegetative a ritmului cardiac prin transformare Fourier rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență înaltă (HF), joasă (LF), foarte joasă (VLF) și raportul LF/HF.

Parametrii analizei spectrale a VRC au exprimat

tendință în predominarea valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții cu PVM simptomatic, ceea ce explică activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic.

Terapia de durată cu bisoprolol a semnalat modificări benefice la o lună a valorilor medii ale parametrilor de frecvență joasă (LF) și parametrilor de frecvență foarte joasă (VLF) cu o reducere nesemnificativă la pacienții lotului I (-6502,33 ms) vs (-47,43 ms) la pacienții lotului II și la pacienții lotului I (-66334,41 ms) vs (-2291,71 ms) la copiii lotului II ($p > 0,05$).

Evaluarea dinamică a valorilor medii ale parametrilor spectrali (VLF) și (LF) în tratamentul de durată cu bisoprolol la dinamică de 3 luni a înregistrat la fel o reducere nesemnificativă la pacienții lotului I (-43652,07; -6013,42 ms) vs copiii din lotul II (-3077,73; -71,33 ms) [$p > 0,05$], ceea ce denotă o tendință spre scădere a predominării activității sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții din lotul I.

Raportul LF/HF, considerat drept parametru al echilibrului simpato-vagal, a prezentat valori medii cu o micșorare la dinamică de o lună (-1,34±0,84) vs (-0,08±0,11) la copiii lotului II ($p > 0,05$). Terapia de 3 luni a semnalat o micșorare a valorilor medii ale raportului LF/HF la copiii lotului I (-0,44±0,78) vs (-0,03±0,05) la copiii lotului II, în comparație cu nivelul inițial, ceea ce reprezintă o expresie a balanței sistemului nervos vegetativ simpatic – parasimpatic.

Datele prezentate ne-au permis de a constata, în urma analizei spectrale a VRC la pacienții cu PVM și TFC după o lună și 3 luni de tratament, o reducere mai importantă a valorilor medii ale parametrilor spectrali ce caracterizează activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic la copiii lotului I. Acțiunea bisoprololului asupra parametrilor spectrali ai VRC poate fi explicată prin blocarea receptorilor β adrenergici ceea ce contribuie la blocarea acțiunii sistemului nervos vegetativ simpatic și activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Astfel, rezultatele determinate au permis de a constata că bisoprololul a semnalat modificări benefice asupra blocării activității sistemului nervos vegetativ simpatic și a contribuit la activarea sistemului nervos vegetativ parasimpatic.

Toate acestea induc ipoteza că bisoprololul, administrat în doză uzuală de 1,25-2,5 mg/zi o priză în tratamentul de durată, poate fi utilizat la pacienții cu PVM simptomatic în asociere cu tonusul vegetativ inițial simpaticotonie și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonie.

Concluzii

1. Grupul de pacienți cu prolaps de valvă mitrală care urma să fie monitorizat subcurativ s-a format din copiii cu tonus vegetativ inițial simpaticotonie și o reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică, ce au manifestat dureri precordiale în 90,0%, palpații în 88,0% și iregularitatea ritmului cardiac în orele matinale în 74,0% din cazuri.

2. Analiza în timp real a parametrilor statistici ai variabilității ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală simptomatic în tratamentul de durată cu bisoprolol a semnalat modificări în dinamică la o lună și la 3 luni: micșorarea parametrului SDNN (-6,60; -4,89) în lotul placebo vs (-1,48; -4,15) la pacienții cu bisoprolol ($p > 0,05$); creșterea parametrului PNN50 în lotul bisoprolol (6,42; 3,87) vs o scădere (-0,40; -1,28) în lotul placebo ($p < 0,01$; $p < 0,05$).

3. Aprecierea parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac la 1 lună și la 3 luni de medicație cu bisoprolol a evidențiat o anumită reducere a valorilor medii ale parametrilor spectrali LF (-6502,33 ms; -6013,42 ms) vs (-47,43 ms; -71,33 ms), comparativ cu pacienții lotului placebo ($p > 0,05$), precum și a valorilor medii ale VLF la pacienții medicați cu bisoprolol (-66334,41 ms; -43652,57 ms) vs (-2291,71 ms; -3077,53 ms) față de lotul placebo ($p > 0,05$).

Bibliografie

1. **Akutsu Y. et al.** The Significance of Cardiac Sympathetic Nervous System Abnormality in the Long-Term Prognosis of Patients with a History of Ventricular Tachyarrhythmia. În: *Journal of Nuclear Medicine*, 2009, vol. 50(1), p. 61-67.

2. **Camm J. et al.** Guidelines Heart rate variability Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. În: *Eur. Heart J*, 1996, vol. 17, p. 353-381.

3. **Makimbetova C.** Variability of vegetative regulation of childhood cardiac rhythm during high altitude adaptation. În: *German Medical Science. 33rd International Congress on Electrocardiology*, Cologne, 28.06.-01.07.2006, Düsseldorf, Köln, 2007, vol. 6, p. 145.

4. **Poothirikovil V.** Mitral Valve Prolapse, Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine. În: *Cardiology*, 2008, vol. 8, p. 1-11.

5. **Priori S. et al.** Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. În: *Eur Heart J*, 2001, vol. 22, p. 1374- 1450.

6. **Slobodskaya E., Tataurov Y.** Autonomic Cardiac Rhythm Regulation and Temperament in Infancy. În: *Human Physiology*, 2001, vol. 27(2), p. 205-209.

7. **Task Force 4:** HCM and other cardiomyopathies, mitral valve prolapse, myocarditis, and Marfan syndrome Barry J. Maron, MD, FACC, Chair, Michael J. Ackerman, MD, PhD, FACC, Rick A. Nishimura, MD, FACC, Reed E. Pyeritz, MD, PhD, Jeffrey A. Towbin, MD, FACC and James E. Udelson, MD, FACC, *J Am Coll Cardiol*. 2005, vol. 45, p. 1340-1345

8. **The Task Force on Beta – Blockers** of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2004, vol. 25, p. 1341-1362

Recepționat 05.09.2012

Maria Timošco Maria, Victoria Bogdan, Aliona Velciu
**SEMNIȚAȚIA UNOR GENURI DE MICROORGANISME ALE FAMILIEI STREPTOCOCCACEAE
ÎN ACTIVITATEA VITALĂ A MACROORGANISMULUI**

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM
(director-conferențiar cercetător, dr. biol. Valentina Ciochină)*

SUMMARY

**THE SIGNIFICANCE OF SEPARATE GENERA MICROORGANISMS
FROM FAMILY STREPTOCOCCACEAE IN THE VITALITY OF MACROORGANISMS**

Key-words: *significance, microorganisms, genera, Enterococcus, Streptococcus, Lactococcus, children, animal, macroorganisms.*

Background: *On the base of prevalence, antagonistic activity and adesive capacity microorganisms of genera Enterococcus, Streptococcus and Lactococcus belonging at family Streptococcaceae, isolated from children, calves and piglets, to be definitely its significance in vital capacity of macroorganism.*

Material and methods: *Research the intestinal content collected from children, calves and piglets. Was provided: isolation the pure strains of bacteria from family Streptococcaceae; determination the origin of its genera with per cent quota.*

To us the classical bacteriological methods and nutrient medium agarizate elected for each genera of bacteria.

Results: *from children, calves and piglets to be, isolated the clean cultures of bacteria, which after identification to be attributed of the genera Enterococcus, Streptococcus and Lactococcus. To be received the dates of prevalence, antagonistic activity and adesive capacity by microorganisms these genera, which served for decision theirs significance, in the vitality of macroorganism.*

Conclusion: *Experimentaly to be proved the numerical superiority Lactococcus by suklings and Enterococcus by at mature age. The genres Streptococcus to have ocuped the middle place comparatively Lactococcus and Enterococcus. The received dates to berecomend at the creation a news compositionof microbe preparates with probiotic destination*

РЕЗЮМЕ

**ЗНАЧИМОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ВИДОВ МИКРООРГАНИЗМОВ СЕМЕЙСТВА STREPTOCOCCACEAE
В ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ МАКРООРГАНИЗМА**

Ключевые слова: *Значимость, микроорганизмы, роды, энтерококки, стрептококки, лактококки, дети, животные, макроорганизм.*

Актуальность: *На основе распространенности, антагонистической активности и адгезивной способности микроорганизмов родов Enterococcus, Streptococcus и Lactococcus, принадлежащие к семейству Streptococcaceae, изолированные от детей, телят и поросят, определена их значимость в жизнедеятельности человека и животных.*

Материал и методы исследований: *Исследовалось содержимое кишечника, собранное от детей, телят и поросят. Предусматривалось: изолирование чистых культур отдельных штаммов бактерий семейства Streptococcaceae; определение их родовой принадлежности с процентной долей. Использовались классические бактериологические методы и элективные твердые питательные среды для каждого рода бактерий.*

Результаты: *от детей, телят и поросят выделены чистые культуры бактерий, которые после идентификации были отнесены к родам Enterococcus, Streptococcus и Lactococcus. Получены данные об антагонистической активности и адгезивной способности микроорганизмов этих родов, которые послужили основой для оценки их значимости в жизнедеятельности макроорганизма.*

Заключение: *Экспериментально доказано числовое превосходство лактококков у сосунов и энтерококков в зрелом возрасте. Род Streptococcus у всех субъектов занимал среднее место сравнительно родов Lacto- и Enterococcus. Полученные данные рекомендуются для учета при создании новых композиций микробных препаратов пробиотического назначения.*

Introducere: Studiind minuțios informația bibliografică existentă, putem afirma că cele mai răspândite în natură microorganisme aparținute ale familiei Streptococcaceae sunt reprezentanții genurilor Enterococcus, Streptococcus și Lactococcus. Tocmai ultimele 2 genuri de bacterii se utilizează ca bază la producerea diverselor produse lactate fermentate [8-10;11;13; 15]; alimentare cu destinație profilactică și curativă în diverse maladii intestinale [3;5;13] alimentare funcțională [4;12;16] și preparate microbiene de acțiune probiotică [1-3;11;14], manifestând impact pozitiv în imunitate și sănătate [3;5-7;17].

Cele expuse au argumentat scopul prezentei lucrări care a prevăzut realizarea studiilor în direcția determinării semnificației unor genuri de microorganisme ale familiei Streptococcaceae în activitatea vitală a macroorganismului.

Materiale și metode. Pentru a realiza scopul nominalizat a fost necesar să determinăm incidența streptococilor în conținutul intestinal al copiilor (40 subiecți) și animalelor agricole tinere (40 indivizi: viței-20 și purcei-20) cu determinarea apartenenței lor de gen. Atenția principală s-a atras la intensitatea colonizării tubului digestiv uman și animal cu bacterii din genurile Enterococcus, Streptococcus și Lactococcus prin cota lor procentuală. Evidențierea cocilor s-a realizat pe medii nutritive selective agarizate (comercializate de firma „Himedia”) cu incubarea lor la temperatura de (30-37) ± 1°C timp de 24-72 ore. Procesul investigațional a inclus câteva etape: inocularea materialului de cercetare din diluțiile zecimale 10⁻¹-10⁻⁹; incubarea lor la temperatura optimă; numărarea coloniilor de microorganisme crescute pe mediile nutritive agarizate; calcularea indicilor cantitativi ai microorganismelor studiate în mediu prin înmulțirea cantității de colonii la numărul diluției și logaritmare zecimală a rezultatelor; compararea datelor obținute la începutul și finalul cercetărilor, precum și de la subiecții sănătoși și cu disfuncții intestinale diareice; determinarea veridicității rezultatelor finale. La efectuarea cercetărilor s-au utilizat metode microbiologice clasice cunoscute deja [10].

Rezultate și discuții. Studiile s-au realizat inițial pe animale, apoi la copii de diverse vârste (1-16 ani). Rezultatele obținute au demonstrat că din 57 de monotulpini de bacterii acidolactice în formă de coci, izolate de la viței la vârsta de la naștere până la 20 zile, 25 au fost atribuite la genul Lactococcus, 17 – Streptococcus și 15 – Enterococcus, ceea ce a constituit respectiv 43,85; 29,82 și 26,31%.

Studiul următor a fost realizat la viței cu vârsta de 25 - 35 zile. El a evidențiat o deosebire esențială, și anume: din cele 63 de monotulpini de bacterii izolate în tabloul streptococilor majoritatea au fost identificate ca enterococi (39), apoi ca streptococi (20), iar lactococii s-au depistat în număr de numai 4 monotulpini. Prin urmare din toți cocii izolați enterococii prezentau 61,9 %, streptococii - 31,74% și lactococii - 6,34%. Aceștia

au fost caracteristici numai tubului digestiv al vițelor sugari, iar după înțărare cantitatea lor a scăzut brusc. Totodată au avansat alte genuri de coci.

Cercetările efectuate asupra purceilor au evidențiat o tendință similară ca la viței în colonizarea tractului gastrointestinal cu bacterii acidolactice în formă de coci. Aceasta este confirmat prin faptul că din 76 monotulpini de coci izolați de la purceii sugari genului Lactococcus îi aparțineau 45, Streptococcus - 19 și Enterococcus - 12 monotulpini, ceea ce a constituit respectiv 59,21; 25,0 și 15,78 %.

Concomitent, printre cocii izolați de la purceii înțărcați (78 monotulpini), în conținutul intestinal prevalau enterococii (46), pe locul doi erau streptococii (21) și pe locul trei – lactococii (11) care respectiv alcătuiau 58,97; 26,92 și 14,1%.

Obținând asemenea rezultate la animalele agricole tinere, a fost just de continuat studiile în direcția evidențierii cotei procentuale a diverselor genuri de streptococi în conținutul intestinal al copiilor. De aceea am analizat incidența cocilor izolați de la copiii cu vârsta de 1, 2, 3, 5, 7, 10, 12 și 16 ani. Rezultatele obținute sunt relatate în tabelul 1.

Tabelul 1

Apartenența de gen a microorganismelor în formă de coci izolate din conținutul intestinal al copiilor de diverse vârste

Vârsta, ani	Cantitatea totală de tulpini supusă cercetărilor	Apartenența de gen	Cantitatea tulpinilor izolate	Cota, %
1	75	Lactococcus	35	46,66
		Streptococcus	26	34,66
		Enterococcus	14	18,66
2	83	Lactococcus	39	46,98
		Streptococcus	28	37,73
		Enterococcus	16	19,27
3	95	Lactococcus	44	46,31
		Streptococcus	30	31,57
		Enterococcus	21	22,10
5	110	Lactococcus	31	28,18
		Streptococcus	37	36,63
		Enterococcus	42	38,18
7	112	Lactococcus	27	24,10
		Streptococcus	38	33,92
		Enterococcus	47	41,96
10	114	Lactococcus	23	20,17
		Streptococcus	42	36,84
		Enterococcus	49	42,98
12	121	Lactococcus	20	16,52
		Streptococcus	47	38,84
		Enterococcus	54	44,62
16	124	Lactococcus	17	13,70
		Streptococcus	49	39,51
		Enterococcus	58	46,77

Din datele tabelului I observăm, că la copiii de vârsta 1 și 2 ani lactococii au crescut puțin în cantitate, apoi spre vârsta de 16 ani microorganismele genului *Lactococcus* au diminuat treptat, atingând cota procentuală numai de 13,70% față de 46,31% la cei de 3 ani. Concomitent, trebuie menționată creșterea cotei numerice a enterococilor de la 18,66% până la 46,77% la vârsta de 1 și respectiv 16 ani. În același timp valoarea numerică a streptococilor a demonstrat caracter labil, confirmat prin faptul că de la vârsta de un an cota lor s-a mărit, de la 3 ani ea a început să scadă, iar de la 5 ani a început din nou să crească treptat (de la 36,63 până la 39,51%). Deci, comparativ tabloul numeric relativ al cocilor în conținutul intestinal uman la vârsta de 16 ani este asemănător cu cel la animalele monogastrice (purcei după înțarcare).

Următoarea etapă a cercetărilor cu utilizarea microorganismelor acidolactice din familia Streptococaceae a inclus lucrări de selectare a monotulpinilor cu activitate sporită în direcția reflectării atât proprietăților lor antagoniste, cât și celor adezive. Rezultatele cercetărilor sunt demonstrate în tabelul 2.

În baza datelor acestui tabel, atenționăm, că microorganismele în formă de coci izolate din tubul digestiv al copiilor pe parcursul procesului investigațional au reflectat activitate antagonistă la un nivel mai înalt, comparativ cu cele specifice tractului gastrointestinal porc și bovin. De asemenea, putem afirma că cea mai înaltă activitate caracterizează monotulpinile de enterococi, apoi cele de streptococi și lactococi.

Aceleași monotulpini de bacterii au fost ulterior supuse determinării proprietăților lor adezive, rezultate care sunt relate în tabelul 3.

După cum se vede din tabel, este mai mare valoarea numerică a tulpinilor izolate din tubul digestiv uman, apoi porc și bovin. Capacitatea adezivă a monotulpinilor de enterococi a fost mai pronunțată, comparativ cu indicii obținuți la strepto- și lactococi. De aceea și lucrările de selectare s-au realizat preponderent printre monotulpinile de enterococi, care au fost recomandate spre includere în componența preparatelor cu acțiune probiotică.

Tabelul 2.

Indicele de combatere a cauzanților provocatori ai maladiilor diareice la tulpinile de streptococi izolate din tractul gastrointestinal al copiilor și animalelor agricole tinere, %.

Cantitatea monotulpinilor cercetate		Genul streptococilor	Genurile cauzanților provocatori ai maladiilor intestinale		
			<i>Escherichia</i> *)	<i>Proteius</i> **)	<i>Staphylococcus</i> ***)
834	301	<i>Enterococcus</i>	85,45-89,35	71,25-77,57	78,40-85,70
	297	<i>Streptococcus</i>	72,35-79,69	69,64-75,40	74,55-82,60
	236	<i>Lactococcus</i>	68,75-70,37	59,45-65,60	71,25-76,75
154	58	<i>Enterococcus</i>	82,35-86,48	66,75-70,20	70,60-77,45
	40	<i>Streptococcus</i>	67,46-69,37	62,57-68,32	66,51-71,25
	56	<i>Lactococcus</i>	62,50-66,35	58,64-63,47	60,72-65,54
120	54	<i>Enterococcus</i>	81,39-85,62	64,40-68,59	69,27-75,37
	37	<i>Streptococcus</i>	65,71-68,44	57,32-61,18	64,65-70,20
	29	<i>Lactococcus</i>	58,39-63,25	63,46-66,31	56,78-61,58

Notă: În experiențe s-au utilizat următorii test-microbi: *)*Escherichia coli* tulpina 11; **) *Proteus vulgaris* tulpina 65 și ***)*Staphylococcus aureus* tulpina 209.

Tabelul 3.

Capacitatea adezivă a unor tulpini streptococi, izolate din tractul gastrointestinal al copiilor, vițelilor și purceilor.

Numărul de monotulpini testate	Genul microorganismelor	Cantitatea celulelor microbiene aderente la 25 de eritrocite sanguine native (*) ***) ***)	Indicele adeziunii, u.c.	
834	301	<i>Enterococcus</i>	114,50 – 119,30	4,58-4,77
	297	<i>Streptococcus</i>	91,70 – 109,40	3,66-4,37
	236	<i>Lactococcus</i>	79,00 – 92,50	3,16-3,70
	37	<i>Streptococcus</i>	81,40 – 90,70	3,25-3,62
	29	<i>Lactococcus</i>	72,70 – 82,50	2,90-3,30
154	58	<i>Enterococcus</i>	109,60 – 112,50	4,38-4,50
	40	<i>Streptococcus</i>	81,40 – 90,70	3,25-3,62
	56	<i>Lactococcus</i>	72,70 – 82,50	2,90-3,30
120	54	<i>Enterococcus</i>	107,20 – 116,70	4,28-4,66
	37	<i>Streptococcus</i>	78,40 – 86,60	3,13-3,46
	29	<i>Lactococcus</i>	65,70 – 76,20	2,62-3,04

Notă: eritrocitele sanguine native sunt obținute din sângele: *) uman, **) bovin și ***) porc.

Așadar, în baza incidenței, activității antagoniste și capacităților adezive putem considera că microorganismele genurilor *Enterococcus*, *Streptococcus* și *Lactococcus* ce aparțin familiei Streptococcaceae posedă o semnificație pronunțată în activitatea vitală a macroorganismului copiilor, purceilor și vițelilor. De aceea indicii în cauză au stat la baza definitivării importanței și recomandării lor spre includere în componența unor preparate cu destinație probiotică în scopul menținerii echilibrului microbial optim, imunității și sănătății macroorganismului. În baza rezultatelor obținute s-au făcut următoarele concluzii:

Concluzii

1. Microorganismele familiei Streptococcaceae izolate din conținutul intestinal uman și animal au fost atribuite la 3 genuri: *Enterococcus* (74,17), *Streptococcus* (12,63) și *Lactococcus* (13,18%);

2. Experimental s-a constatat că nivelul cantitativ al enterococilor în conținutul intestinal al copiilor și animalelor agricole tinere se află permanent în funcție de statusul lor funcțional și de starea sănătății macroorganismului;

3. Microorganismele speciei *Enterococcus faecium*, în baza activității antagoniste și capacităților adezive sporite, pot fi recomandate spre includere în componența unor preparate farmaceutice de acțiune probiotică.

4. Din familia Streptococcaceae, numai specia *Enterococcus faecium* a demonstrat impact pozitiv în activitatea vitală a organismului uman și animal, fiind nu numai aparținătoare la genul *Enterococcus* cu prevalență numerică, dar și dispunând de proprietăți nepatogene și probiotice sporite.

Bibliografie

1. **Timmerman H.M., Koning C.J., Mulder L. et al.** Monostrain, multistain and multispecies probiotics - a comparison of functionality and efficacy. //Int. J. Food Microbiol. – 2004. – 96(3): 219-233.

2. **Timmerman H.M., Niers L.E., Ridwan B.U. et al.** Design of a multispecies probiotic mixture to prevent infectious complications in critically ill patients. //Clin. Nutr. – 2007. - 26(4):450-459.

3. **Timoșco Maria.** Interacțiunea macroorganismului cu microorganismele tubului digestiv sub influența factorilor stresogeni și căile de menținere dirijată a florei microbiene obligative. Autoreferat al tezei de doctor habilitat în biologie. Chișinău.-2003.-51 p.

4. **Timoșco M., Velciu A., Bogdan V.** Nivelul cantitativ al unor genuri de microorganism obligative tubului digestiv ca factor determinant al stării funcționale intestinale. În: Biotehnologia microbiologică – domeniu științific intensiv al științei contemporane. Materialele conferinței internaționale 6-8 iulie 2011. CEI, IMB AȘM Chișinău - 2011. – P.111

5. **Velciu Aliona.** Constituirea bacteriocenozei tubului digestiv la copii în dinamica de vârstă și menținerea ei la nivel sanogen. Autoreferat al tezei de doctor în biologie. Chișinău.-2010.-29 p.

6. **Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciochină Valentina ș.a.** Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. *Recomandare metodică. Tipografia AȘM. ISBN 978-9975-62-298-1. Chișinău – 2011. – 40 p.*

7. **Westerbeek E.A., van den Berg A., Laféber H.N. et al.** The intestinal bacterial colonisation in pre-term infants: a review of the literature. //Clin. Nutr. - 2006 - 25(3):361-368.

8. **Куликова Т.В.** Йогуртные культуры «YoFlexТ» компании «Хр.Хансен» - новые возможности. //Молочная промышленность. – 2004. – 6: 48.

9. **Пасько О.В.** Новые пробиотические молокосо-держачие продукты. //Молочная промышленность. – 2008. – 10: 81-82.

10. **Пасько О.В.** Эффективные ассоциации пробиотических культур для ферментированных продуктов. //Молочная промышленность. – 2010. – 8: 74-75.

11. **Приданикова И.А., Елизарова В.В.** Закваски прямого внесения и ингредиенты для производства кисломолочных напитков. //Молочная промышленность. – 2004. – 2: 32-33.

12. **Приданикова И.А., Елизарова В.В.** Новый ассортимент заквасочных культур прямого внесения компании «ДАНИСКО». //Молочная промышленность. – 2005. – 7:38-39.

13. **Самойлов В.А.** Продукты лечебно-профилактического назначения, БАД и лекарственные препараты на основе компонентов молока. // Молочная промышленность. – 2004. – 2:41-42.

14. **Стеффен Т.** Защитные культуры компании DANISCO для производства ферментированных молочных продуктов. //Молочная промышленность. – 2005. – 8:66-67.

15. **Технологические и микробиологические аспекты** повышения качества сметаны, творога, кефира, ряженки, йогуртов и других кисломолочных продуктов. //Молочная промышленность. – 2006. – 6:103.

16. **Тихомирова Н.А., Ивашкин Ю.А., Никитина М.А., Васильев В.В.** Кефир для функционального питания. //Молочная промышленность. – 2005. – 1:71-72.

17. **Федянина Л.Н., Иванушко Л.А., Эпштейн Л.М. и др.** Творог «Тонизирующий» с мягким иммуностимулирующим действием. //Молочная промышленность. – 2004. – 11: 42-43.

Recepționat 26.09.2012

Elena Samohvalov, Corina Iliadi-Tulbure, Irina Sagaidac, Vera Melniciuc
ASPECTE DE DIAGNOSTIC ȘI CONDUITĂ A CONSTIPAȚIEI ÎN SARCINĂ
Departamentul Terapie, Catedra Osbtetrică și Ginecologie FECMF USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

ASPECTS OF DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF CONSTIPATION IN PREGNANCY

Key words: *Gestational constipation, functional constipation, gestational period.*

Background: *Constipation represents an important and frequent problem, which can influence the evolution of gestational period. The etiology of this pathology includes: hormonal, nutritional and genetic factors, or those associated. There are two types of constipation: gestational one, that can appear for the first time in pregnancy and functional – which existed before and complicates the gestational or post partum periods.*

Aim: *To appreciate particularities of constipation in gestational period in Republic of Moldova.*

Material and methods: *The study included the analysis of the data regarding the evolution of gestational period of 346 pregnant women, which were divided in 2 major groups: 164 gestants (47,4%) diagnosed with constipation and other 182 women (52,6%) – without pathology.*

Results: *The gestational constipation was appreciated in 98 cases (59,8%), the functional type – in 66 cases (40,2%). The pathology complicated the evolution of gestational period in both situations. The constipation was diagnosed in 8,5% cases in the first trimester, in 39,7% cases in the second and in 51,8% cases in the third trimesters. The pathology occurs, most frequently between 15-24 weeks of gestation (67%). Results of the study demonstrated a correlation between clinical manifestations of constipation and the alimentation and hereditary factors.*

Conclusions:

- *The constipation represents a major problem which occurs in 47,4% cases in Republic of Moldova. This pathology needs a complex management to avoid complications in pregnancy and the post partum period.*
- *There were identified risk factors in constipation appearance in pregnancy (alimentary and fluids using per day, sedentary mode of life, presence of constipation at relatives of 1st degree) that influences pregnancy evolution and quality of life.*
- *It was established the necessity of comportamental and individual medicamentational management during gestational period in constipation.*

РЕЗЮМЕ

АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ И ВЕДЕНИЕ ЗАПОРОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: *Гестационные запоры, функциональные запоры, гестационный период.*

Введение: *Запоры являются частой патологией кишечника при беременности, которые могут повлиять на ее течение. Причинами являются гормональные, нутриционные и генетические факторы, или их частая ассоциация. Различают два типа запоров: гестационные, которые возникают во время беременности и функциональные – запоры, возникавшие в разные сроки до наступления беременности, с усугублением их тяжести течения на фоне беременности.*

Цель: *Определить особенности данной патологии у беременных в Республике Молдова.*

Материалы и методы: *Исследование включило анализ данных о течении беременности 346 женщин, которые были разделены на 2 группы: 164 беременных (47,4%) с запорами и остальные 182 женщины (52,6%) – без данной патологии.*

Результаты исследования: *Гестационные запоры были диагностированы в 98 случаев (59,8%), а функциональные – в 66 случаев (40,2%). Данная патология ухудшила течение беременности в обеих группах. В 8,5% случаев, клинические проявления запоров были обнаружены в первом триместре беременности, в 39,7% случаев – во втором и в 51,8% случаев в третьем триместре. Чаще всего беременные жаловались на запоры в 15-24 недели гестации (67%). Результаты исследования показали корреляцию между клиническими проявлениями данной патологии и нутриционным и наследственным факторами.*

Выводы:

- *Запоры являются серьезной проблемой, частота которых у беременных в Республике Молдова составля-*

et 47,4%. Данная патология нуждается в комплексной диагностике и лечении, для предотвращения осложнений во время беременности и в послеродовом периоде.

- Были выявлены факторы риска возникновения запоров при беременности: неполноценное питание, недостаточное употребление жидкости в течение дня, малоподвижный образ жизни, наличие запоров у родственников первой степени, которые отрицательно влияют на течение беременности и качество жизни женщины, также на здоровье будущего ребенка.

- Была установлена необходимость современного подхода и индивидуального ведения с рациональным использованием медикаментозных средств в течении гестационного периода осложненного запором.

Actualitatea temei

Constipația în perioada de gestație constituie o problemă frecvent întâlnită, care influențează evoluția acesteia și calitatea vieții femeii. Incidența patologiei poate atinge până la 66% cazuri, conform diverselor date din literatura de specialitate [1,3]. Etiopatogenia constipației în sarcină este condiționată de gena hormonală, alimentație nerațională atât cantitativ, cât și calitativ, activitate fizică scăzută sau, foarte frecvent, combinarea acestor factori. Este cunoscut faptul că perioada de tranziție a conținutului prin tractul gastrointestinal (TGI) la gestante este de 125-140 min., în afara sarcinii fiind de 75-90 min [11,13]. Alimentația este unul dintre cei mai importanți factori ce influențează apariția constipației în sarcină [5,7,9]. Mai frecvent manifestarea clinică a constipației apare în primele două trimestre de sarcină. Acest fapt este condiționat de creșterea nivelului de progesteron plasmatic, care conduce la scăderea activității motorice a TGI. Constipația manifestată în al doilea și al treilea trimestru și în perioada post-partum se datorează schimbărilor survenite în urma modificărilor condiționate de creșterea înălțimii fundului uterin. În funcție de factorul etiopatogenetic sau timpul de apariție vs. de sarcină, constipația poate fi gestațională sau funcțională. Constipația gestațională este apreciată pentru prima dată în sarcină, cea funcțională este prezentă, de obicei, și în afara sarcinii, agravându-se în gestație [12,13]. Incidența constipației gestaționale poate atinge 30-59%, fiind caracterizată prin frecvență scăzută a evacuării conținutului intestinal, eliminarea unei cantități reduse de mase fecale consistente la defecație (35g /zi), ceea ce provoacă o senzație de eliberare incompletă a intestinului [2,8].

Constipația, în special în sarcină, nu doar înrăutățește calitatea vieții, dar și contribuie la dezvoltarea disbacteriozei intestinale, prin dereglarea funcției de barieră a intestinului, activarea microflorei condiționat patogene, translocția microbilor și toxinelor acestora prin peretele intestinului, scăderea imunității, ceea ce poate conduce la apariția complicațiilor din sarcină, naștere și post-partum [1,4,10,13].

Scopul studiului prezent l-a constituit elucidarea particularităților de manifestare a constipației în sarcină pentru populația din Republica Moldova.

Material și metode. Studiul a constat în cercetarea unui număr de 346 gestante, care au fost divizate în 2 grupuri: de bază, constituit din 164 gestante (47,4%)

diagnosticate cu constipație, și de control – 182 gravide (52,6%) fără patologia menționată. Au fost utilizate mai multe metode de cercetare. *Metoda chestionarului*, care a constat în utilizarea unei anchete constituită din 220 de întrebări, ce au inclus diferite aspecte de anamneză maternă, evoluția perioadei de gestație, tipul de alimentație, și au permis elucidarea deregărilor evacuării intestinale. În scopul aprecierii influenței factorului ereditar, a fost utilizată metoda de *cercetare clinico-genealogică*. Pentru determinarea veridicității diferențelor dintre frecvența manifestării factorilor în grupurile comparabile, a fost utilizat criteriul t Student. Pentru relevarea legăturii dintre caracterul alimentației și apariția constipației s-a calculat coeficientul de corelație (r).

Diagnosticul de constipație a fost stabilit în prezența a cel puțin 2 simptome conform *Criteriilor de la Roma III*, care au inclus următorii parametri: frecvența defecației de 2 ori sau mai puțin în săptămână; scremete ce constituie 25% din procesul de defecație; masele fecale de consistență dură; senzație de golire incompletă a intestinului; senzația de prezența unui obstacol în rect în timpul defecației; necesitatea ajutorului manual pentru facilitarea evacuării maselor fecale [6,8,12]. Aprecierea consistenței maselor fecale a fost efectuată conform criteriilor Bristol.

Rezultate. Din numărul total de gestante diagnosticate cu constipație, în 98 cazuri (59,8%) a fost apreciată forma gestațională, deci survenită pentru prima dată în timpul sarcinii, iar la 66 gravide (40,2%) a fost determinată forma funcțională – constipația apărută în diferite perioade până la survenirea procesului de gestație, cu agravarea manifestării acesteia și influență asupra stării generale a femeii pe fondalul sarcinii.

Vârsta gestantelor incluse în studiu a constituit în medie 26,0±3 ani. În mediul urban locuiau 70,7% gravide sarcina cărora s-a complicat cu constipație, numărul acestora fiind de 2,4 ori mai mare decât al femeilor care aparțineau mediului rural de trai (29,3%). Forma funcțională de constipație a fost apreciată de 3,7 ori mai frecvent decât cea gestațională printre femeile din mediul urban, în categoria dată fiind incluse paciente cu studii superioare (41,6%), lucrul în oficiu, care presupunea o activitate fizică mai limitată și un mod sedentar de viață. Un grup aparte l-au constituit studentele, cu o incidență de 7,5 ori mai crescută a constipației în sarcină. Influența factorilor nocivi a fost apreciată în 27,0% cazuri (tabagism, utilizarea

zilnică a alcoolului în doze mici).

În primul trimestru constipația s-a manifestat în 8,5% cazuri, în al doilea trimestru – în 39,7% și în al treilea – în 51,8% cazuri. Totodată, cea mai mare incidență a constipației au prezentat-o gestantele între 15-24 săptămâni (67%) față de vârsta de gestație sub 12 săptămâni (8,5%) și 26-32 săptămâni (24,5%).

Dacă e să ne referim la factorul alimentar, rezultatele studiului arată că 121 gravide, ceea ce a constituit 66,5% cazuri, au utilizat preponderent alimente solide, fără suplimentare de lichide. În 94 cazuri (51,7%) gravidele care nu sufereau de constipații (51,7% cazuri) au folosit o alimentație cu includerea tuturor componentelor necesare (apă, micro- și macroelemente, fibre alimentare, carne etc.). După analiza datelor referitoare la frecvența meselor luate per zi, s-a confirmat că la gestantele care s-au alimentat de 1-2 ori /zi, numărul constipațiilor preva (101 cazuri – 55,5%) vs. de gravidele cu formă ușoară de constipație sau fără constipație, care aveau 3-4 mese /zi, ceea ce se consideră a fi normal.

Caracterul alimentației utilizate este, la fel, important. S-a observat că gestantele care sufereau de constipații au consumat o cantitate mai mare de alimente în a doua parte a zilei – 108 cazuri, ceea ce a constituit 59,3%. Gestantele care nu manifestau constipație, aveau un regim calitativ echilibrat (74 cazuri – 66,0%). A fost observat și un aport insuficient de legume și fructe la gestantele care au avut constipație (151 femei – 82,9%) comparativ cu gestantele fără patologia dată (132 cazuri – 72,5%). Rezultatele studiului au confirmat rolul consumului de lichide, la gestantele cu constipație, el fiind limitat. Un număr de 114 paciente (62,6%) au folosit o cantitate sub 1500 ml lichide/zi. Gestantele fără constipație au consumat o cantitate de peste 1500-2000 ml lichide/zi, ceea ce corespunde recomandărilor standard. Astfel, în baza rezultatelor studiului, poate fi elucidată corelația dintre manifestarea constipațiilor cu: consumul de lichid ($r=0,21$), caracterul alimentației ($r=0,15$), frecvența administrării alimentelor ($r=0,12$), cantitatea legumelor ($r=0,11$) și fructelor ($r=0,10$) consumate /zi, cantitatea totală a produselor alimentare consumate pe parcursul unei zile ($r=0,067$).

În cadrul cercetării a fost apreciată și corelația dintre factorul ereditar (prezența constipației la rudele gestantei) și manifestarea patologiei în sarcina prezentă. Din numărul total de paciente cercetate, 149 gravide (43,1%) au relatat prezența constipației la rudele de gradul I, cu preponderență pentru mama gestantei (79 cazuri – 53,0%). La ambii părinți constipația a fost relatată în 19 cazuri, ceea ce a reprezentat $12,8 \pm 2,7\%$. Un moment important este corelația dintre prezența formei funcționale a constipației cu manifestarea ereditară. Astfel, s-a constatat o incidență mai crescută a prezenței constipației la mamele gestantelor care sufereau de constipație funcțională (37,9%) față de

cele cu forma gestațională (20,4%). Corelația dintre prezența constipației în cadrul familiei și semnele clinice ale constipației gestaționale sau agravarea celei funcționale era următoarea: I loc – mama, $r=0,582$; al II-le loc – ambii părinți, $r=0,382$; al III-lea loc – fratele /sora, $r=0,346$; al IV-lea loc – tatăl, $r=0,33$; al V-lea loc, $r=0,232$.

Ținem să menționăm că pacientele au fost monitorizate pe parcursul perioadei de gestație, fiindu-le recomandat un regim alimentar corespunzător și anumit efort fizic. Complexul de recomandări medicale a inclus: învățarea de către gestantă a instalării unui reflex de defecație într-un anumit timp al zilei; corectarea dietei cu utilizarea unei cantități crescute de alimente care stimulează funcția intestinului gros sau majorează volumul maselor fecale; utilizarea de microelemente și vitamine; corectarea modului de viață cu efectuarea exercițiilor fizice ușoare în caz de lipsa contraindicațiilor, echilibrarea regimului somn-veghe; prevenirea senzațiilor neplăcute în procesul de defecație-spasmolitice, analgezice); înlăturarea gazelor acumulate în ansele intestinale /grăbirea evacuării acestora (spasmolitice, prokinetice); restabilirea microbiocenozei intestinale prin administrarea de probiotice (cu component de bifido- și lactobacterii).

Preparatul medicamentos utilizat de către pacientele cercetate, în caz de necesitate, a fost Duphalac, datorită compoziției și proprietăților sale. Preparatul a fost indicat datorită efectului său natural de stimulare a activității peristaltice a intestinului, fiind necesare 24-48 h pentru normalizarea tranzitului intestinal. În cadrul studiului, indicația pentru administrare a fost prezența constipației cronice asociate cu defecație dureroasă, fisură anală, hemoroizi, după utilizarea de medicamente care determină constipație (Sorbifer). Duphalac a fost administrat în doze individuale, în funcție de răspunsul individual. Doza inițială de 10-45 ml /zi pe parcursul a 3 zile, a fost urmată de doza de întreținere 10-25 ml [1,10].

Pacientele au fost examinate pe parcursul întregii perioade de gestație, preponderent în a 12-13-a, a 24-25-a și a 34-35-a săptămână de sarcină. A fost apreciat faptul că la gestantele care au respectat regimul și tratamentul indicat, sarcina a decurs cu schimbări minime din partea TGI, constipațiile fiind mai puțin chinuitoare ca intensitate și îndelungate ca durată. Astfel a fost normalizat scaunul, prin reducerea consistenței și facilitarea eliminării. Acest fapt denotă influența pozitivă a unui regim alimentar, fizic și a unui tratament adecvat în evoluția sarcinii complicată prin constipație.

Concluzii

- Incidența constipației în sarcină în Republica Moldova constituie 47,4%, cu preponderență printre gestantele din mediu urban.
- Factorii de risc în survenirea constipației în

sarcină sunt: alimentația necorespunzătoare și consumul mic de lichide per zi, modul sedentar de viață, prezența constipației la rudele de gradul I.

- Se impune necesitatea unei conduite comportamentale și medicamentoase individuale și monitorizare pe parcursul gestației în caz de constipație.

Bibliografie

1. American Gastroenterological Association Institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterol.*, 2006, 131, p.283-311.
2. Beck D. Gastrointestinal Conditions during Pregnancy. *Clin Colon Rectal Surg.*, 2010; 23(2), p. 80-89.
3. Bradley Ch., Kennedy C., Turcea A. et. al. Constipation in Pregnancy. *Obstetrics Gynecology*, 2007, vol.110, N6, p.1351.
4. Cullen G., O'Donoghue D. Constipation and pregnancy. *Best Practice and Research Clinica Gastroenterology*, 2007, vol.21, N5, p.807-818.
5. Derbyshire E., Daires V., Costarely V., Dettmar P. Diet physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy *Maternal*

and *Child Nutrition*, 2006, 2, 3, p.127-134.

6. Drossman D. The functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006,130, p.1377-1390.

7. Ducas L., Willett W., Giovannucci E. Association between physical activity, fiber intake, and other lifestyle variables and constipation in a study of women. *Am. J. Gastroenterol.*, 2003, 98, p.1790-1796.

8. Dumbrava V., Romanciuc I., Turcan S. Criteriile de la Roma III. *Revista Arta Medica* 2007, N2(23), p.30-34.

9. James S., Muir J., Gibsin P. Dietary fibre guide. *Internal Medicine Journal*, 2003, 33, 7, p.291-296.

10. Trottier M., Erebara A., Bozzo P. Traiter la constipation durant la grossesse. *Can Fam Physician.* 2012; 58(8), p.836-838.

11. Бурков С.Г. Запоры беременных: взгляд на проблему. *Рус. Мед. Журн. прил. Болезни органов пищеварения*, 2006, 1, с.28-33.

12. Гвасалия А.Г. Клиническое значение запоров при беременности. Автореф. дис. КМН М., 2004.

13. Шехтман М.М. Руководство по экстрагени- тальной патологии у беременных. М., 2003, с.226-371.

Recepționat 01.09.2012

© Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Veaceslav Moșin, Mihail Stratilă

Aliona Dobrovolskaia-Catrinici, Veaceslav Moșin, Mihail Stratilă
**DETECTAREA PRENATALĂ A ANOMALIILOR CONGENITALE PRIN METODE INVAZIVE ÎN
REPUBLICA MOLDOVA, RISCURI ȘI BENEFICII**
Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetica Medicală (CNSRGM)

SUMMARY

PRENATAL DETECTION OF CONGENITAL ANOMALIES BY INVASIVE METHODS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA, RISKS AND BENEFITS

Key words: *prenatal diagnosis, congenital anomalies, amniocentesis*

Background: *Early identification of possible risks regarding congenital malformations on fetus, today, has become a common custom in developed societies, and the necessity for prenatal diagnosis simultaneously increases with the advent tendency to have children after age of 35. Material and methods:* from 1298 pregnant women included in the study, during the years 2009-2011 were subjected to invasive prenatal diagnosis.

Results: *in 28 cases were detected chromosomal aberrations in the fetus. However, during that period, 202 newborns were identified with birth defects, and 70% of children with Down syndrome are born at mothers with age after 35 years.*

Conclusions: *Strict compliance with the provisions of the National Prenatal Guidelines, which stated that pregnant after 35 years is group of the risk, would substantially reduce the number of congenital malformations detected postnatally, and although in three years of invasive prenatal diagnosis was attested successive increase request of this manipulation.*

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ВЫЯВЛЕНИЯ ВРОЖДЁННЫХ АНОМАЛИЙ МЕТОДОМ ИНВАЗИВНОЙ ДИАГНОСТИКИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА, РИСКИ И ПРЕИМУЩЕСТВО

Ключевые слова: пренатальная диагностика, врождённые аномалии, амниоцентез.

Актуальность: раннее выявление возможных рисков, связанных с врождёнными пороками развития у плода, сегодня стало общепринятым фактом в развитых странах, а потребность пренатальной диагностике, одновременно, увеличивается с повышением тенденции рождения детей после 35 лет.

Материал и методы исследований: 1298 беременных, включённых в исследование, в течение 2009-2011 гг. подверглись инвазивной пренатальной диагностике.

Результаты: В 28 случаях были обнаружены хромосомные аберрации у плода. Тем не менее, в течение этого периода, 202 новорожденных были выявлены с врождёнными дефектами, и 70% детей с синдромом Дауна рождённые от матерей в возрасте старше 35 лет.

Заключение: Строгое соблюдение соответствий положения «Национального Перинатального Руководителя», в котором специфицируется, что беременная после 35 лет входит в группу риска, позволит существенно уменьшить количество врождённых пороков обнаруженных после рождения, не смотря на то, что в течении трёх лет был выявлен последовательный рост потребности в инвазивной пренатальной диагностике.

Introducere

Anomaliile congenitale prezintă una din problemele majore de sănătate publică, fapt ce impune implementarea acțiunilor efective de profilaxie și diagnostic prenatal riguros, care includ consultul genetic, evaluarea markerilor biochimici din sângele gravidei, screeningul și diagnosticul prenatal. Pe plan mondial, interesul pentru profilaxia maladiilor genetice [1], exprimat prin proceduri de screening și diagnostic prenatal, pentru identificarea precoce a malformațiilor și optimizarea asistenței prenatale, cu posibilitatea monitorizării intrauterine a fătului [2, 3] a devenit un obiectiv primordial, totodată îmbinarea asistenței prenatale cu cea preconcepțională a cuplurilor cu risc genetic a căpătat o nouă valoare [4].

Consilierea genetică și diagnosticul prenatal la timp, cu toate dilemele etice pe care le posedă, prezintă garanția unui viitor fără risc a urmașilor afectați de o maladie genetic determinată. Evaluarea opțiunilor de anticipare a maladiilor genetice și evitarea apariției copiilor cu malformații cromozomiale capătă, grație diagnosticului prenatal, o nouă dimensiune, parvenind individualizată și personalizată. În condițiile unei sarcini fiziologice, fără risc de anomalie genetică, valoarea diagnosticului prenatal se poate limita la identificările hormonale din serul matern și ecografii, însă rezultatul acestora nu va furniza date precise, care ar exclude prezența anomaliilor genetice. Riscul unei aberații genetice poate fi atât genetic determinat, cât și prin prezența factorilor predispozanți.

Varietatea tehnicilor în diagnosticul prenatal, și a procedurilor de screening în situații de risc al anomaliilor cromozomiale justifică dezvoltarea unui nivel mai înalt în plan cognitiv al societății, care impune organizarea anumitor condiții de etică a procedurii de diagnostic prenatal. Procedurile invazive, la momentul actual, sunt considerate de elecție în stabilirea

diagnosticului anomaliilor cromozomiale, cu toate că sunt frecvent asociate cu un risc.

Acum trei decenii, sarcina după 35 de ani era considerată o raritate, care astăzi a devenit un obicei comun. Cu cât vârsta viitoareii mame este mai avansată, cu atât crește și riscul apariției malformațiilor congenitale sau a anomaliilor cromozomiale. Gravidelor peste 35 ani, care prezintă un risc de naștere a copiilor cu anomalii genetice, se recomandă efectuarea diagnosticului prenatal pe parcursul a trei trimestre de sarcină, pentru identificarea viciilor congenitale ale fătului: a) examenul ultrasonografic, b) metode citogenetice și cercetări la nivelul ADN-lui, c) screeningul biochimic. Termenele optime pentru diagnosticul prenatal sunt: trimestrul I de sarcină (9-11 săptămâni), când poate fi efectuată biopsia corionului și testele de screening serologic; trimestrul II (16-22 săpt.) când se face amniocenteza și triplul test din sângele matern, care în corelare cu alți parametri (ponderea, vârsta gestațională, diabet zaharat, noxe profesionale și obiceiurile nocive etc), duc la estimarea unui risc [5, 6].

În Republica Moldova, femeia peste 35 ani, odată ajunsă însărcinată, conform Ghidului Național de Perinatologie, este inclusă în grupul de risc și necesită o monitorizare adițională, care va consta din teste specifice pentru depistarea malformațiilor congenitale. Screeningul include determinarea markerilor serici, teste duble, triple sau combinarea lor, investigații USG suplimentare, prelevarea lichidului amniotic prin amniocenteză și neaparat consultul la medicul genetician de la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală.

Scopul studiului a fost, prin prelevarea materialului genetic fetal, identificarea unor anomalii genetice, și prognozarea evoluției sarcinii și nașterii, precum și implicarea timpurie a unor activități specializate la necesitate.

Obiectivele studiului:

1. Analiza solicitării diagnosticului prenatal invaziv în Republica Moldova prin prisma vârstei gravidelor pe o perioadă a trei ani (2009-2011).

2. Incidența malformațiilor congenitale depistate prenatal și postnatal în funcție de vârsta gravidei.

Materiale și metode:

I. Pacienți:

Studiul a fost efectuat în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală pe un eșantion de 1298 gravide, care au fost supuse diagnosticului prenatal invaziv în perioada anilor 2009-2011.

Amniocentezei au fost supuse 1 239 gravide, la 59 cazuri respectiv, a fost efectuată biopsia de corion.

Lotul I l-au constituit 651 gravide cu vârsta medie până la 35 ani ;

În lotul II – de comparație, au fost incluse 588 gravide cu vârsta peste 35 ani.

II. Screeningul invaziv citogenetic:

a) Amniocenteza. Procedura de diagnostic invaziv era efectuată transabdominal, în condiții aseptice, sub ghidaj ecografic. Au fost extrase 20 ml lichid amniotic pentru examinarea citogenetică.

b) Biopsia de corion. În condiții aseptice, sub ghidaj ecografic, transcervical, prin aspirația „Portex” a fost absorbit biopsatul din țesutul placentar.

Probele au fost transportate ex-tempore în laboratorul de investigații genetice.

Rezultate și discuții: Timp de trei ani în departamentul genetic al Centrului Național de Sănătate a

Reproducerii și Genetică Medicală, au fost consultate 10021 femei însărcinate, din ele au efectuat analiza citogenetică – 1802 paciente (498 în anul 2009, 613 și 691 în anii 2010 și 2011 respectiv), iar 1298 gravide (12,95% din totalul consultațiilor) au fost supuse testelor prenatale invazive. Din acestea, pe parcursul a trei ani, 1239 (95,45%) au fost amniocenteze, din care câte 398 gravide au fost investigate în anii 2009 și 2010, și 443 în anul 2011. Mai puțin de jumătate din toate investigațiile invazive au fost efectuate la gravide cu vârsta peste 35 ani, care au fost incluse în lotul 2 de studiu. Din 588 amniocenteze efectuate la gravidele peste 35 ani în această perioadă, 198 intervenții s-au efectuat în anul 2009, ceea ce a constituit 49,7% din numărul total, iar în anii 2010 și 2011; 169 (42,4%) și respectiv 221 (49,9%) cazuri. Totodată pe parcursul a trei ani de studiu, în Republica Moldova s-au născut 120462 copii, respectiv 8499 din ei au fost născuți de mame cu vârsta peste 35 ani.

Din numărul total de cariotipuri patologice identificate în perioada de studiu (34 patologii ale cariotipului - 16,8% din totalul patologiilor pre - și postnatale), 27 au fost anomalii cromozomiale numerice, celelalte, fiind anomalii structurale. După indicațiile medicale cu acordul gravidei, spre regret, doar aceste sarcini cu anomalii genetice identificate prenatal au putut fi întrerupte.

Totodată, în această perioadă, s-au născut 202 copii cu aberații cromozomiale, marea lor majoritate (157), fiind diagnosticați cu sindromul Dawn, 42 cu sindromul Turner, 9 cu sindromul Edwards, câte 3 cu sindromul Patau și cu triploidii respectiv (tab.1).

Tabelul 1.

Aberațiile cromozomiale numerice identificate prenatal și postnatal în anii 2009-2011

Depistarea		Patologia/ Sindromul				
		Down	Turner	Edwards	Patau	Triploidii
2009	Prenatală	5	1	1	0	1
	Postnatală	57	15	1	0	0
2010	Prenatală	6	1	2	2	1
	Postnatală	54	13	1	0	0
2011	Prenatală	5	0	1	1	1
	Postnatală	46	12	3	0	0

Deși sindromul Down reprezintă cel mai frecvent tip de anomalie cromozomială atestată pe plan mondial, alte bine-cunoscute aberații sunt sindromul Edward (trisomia 18), care apare o dată la 8.000 de nașteri și sindromul Patau (trisomia 13) cu incidența 1:20.000 de nașteri. Alte anomalii cromozomiale des întâlnite sunt sindromul Turner, ce apare la fetițe cu o incidență de 1:4.000 nașteri și sindromul Klinefelter întâlnit la băieții aproximativ la una din 800 nașteri. Astăzi, se cunosc peste 12.000 astfel de anomalii provocate de o mutație sau o alterare a unei gene, incidența cărora crește exponențial odată cu avansarea vârstei gravidei.

Datele noastre arată că pe parcursul anilor 2009-2011 rata depistării prenatale a aberațiilor cromozomiale, îndeosebi depistarea celor cu sindromul Down, se menține constantă, cu toate că riscul crește odată cu vârsta gravidei.

În anul 2009, din cei 2829 nou-născuți pe țară ai unor mame cu vârsta peste 35 ani, 24 copii au fost diagnosticați neonatal cu trisomia 21, ceea ce prezintă 8,4 ‰, iar numai 3 (1,06 ‰) au fost diagnosticați prenatal.

Pentru anul 2010 tabloul s-a determinat în felul următor: din totalul de 2 840 nou-născuți din mame cu vârsta peste 35 ani, 43 copii au fost identificați neona-

tal cu trisomia 21, ceea ce reprezintă 15,14%, iar prenatal au fost diagnosticate numai 3 cazuri (1,05%).

În anul 2011 din totalul de 2830 nou-născuți din mame cu vârsta peste 35 ani, 43 copii au fost identificați neonatal cu trisomia 21 (15,19%), iar prenatal au fost diagnosticate 3 (1,06 %) gravide.

Astfel, s-a constatat că numărul copiilor diagnos-

ticiți postnatal cu sindromul Down născuți de mame peste 35 ani a crescut succesiv pe perioada ultimilor 3 ani, de la 8,4 %, în 2009 la 15,14% în anul 2010 și 15,19% în anul 2011 (tab 2).

Tabelul 2.

**Incidența maladiei Down conform vârstei
în Republica Moldova pe anii 2009 -2011**

Vârsta gravidelor	2009		2010		2011	
	< 35 ani	> 35 ani	< 35 ani	> 35 ani	< 35 ani	> 35 ani
Total amniocenteze	200	198	229	169	222	221
Cazuri depistate prenatal	2	3	3	3	2	3
Cazuri depistate neonatal	33	24	20	43	20	43
Total nașteri	37974	2829	37634	2840	36355	2830

Acum câteva decenii, vârsta maternă era factorul de bază în efectuarea unei investigații pentru evaluarea riscului fetal de anomalie cromozomială. Astăzi, datorită îmbunătățirii echipamentului sonografic, introducerii unor noi markeri ultrasonori și biochimici și implementării noilor protocoale de investigație prenatală, acest lucru s-a schimbat [8, 9]. Introducerea markerilor ultrasonografici, translucența nuchală, osul nazal, regurgitarea tricuspidiană, măsurarea ductului venos și a unghiului fronto-maxilo-facial în combinație cu markerii biochimici au reușit să impună un nivel mult mai ridicat al standardelor diagnostice [9]. Cu toate acestea, în primul trimestru aneuploidiile și anomaliile congenitale vizualizate ecografic prin măsurarea clarității liniei nucale și a markerilor biochimici din serul matern dau o marjă de certitudine de 21-60%. Un diagnostic apropiat de 90% poate fi obținut prin mijloace invazive: prelevări de vilozități coriale pentru săptămânile 10-14 și amniocenteza după 15 săptămâni.

În perioada dată, din 1239 gravide supuse procedurii de amniocenteză, doar 588 femei aveau peste 35 ani, ceea ce constituie 6,9% din 8 499 copii născuți de femei de vârsta dată. Astfel, reiese că prevederile stipulate în Ghidul Național de Perinatologie nu se respectă la nivelul convenit, ceea ce reprezintă un risc sporit pentru nașterea copiilor cu dezabilități la gravidele din grupul de risc.

Pe parcursul studiului dat, complicații în urma diagnosticului prenatal invaziv (amniocenteza) nu s-au determinat. Totodată, comparând riscul efectelor secundare, care pot parveni în urma amniocentezei (amniotită, scurgeri de lichid amniotic în următoarele 2-3 zile, avort spontan, rănirea bebelușului, reacție de incompatibilitate Rh și beneficiul de a avea o siguranță în viitorul sănătos al copilului, decizia privind acordul asupra acestei analize, aparține părinților.

Aprecierea modalității în care ereditatea contribuie la anomalia respectivă, precum și riscul recurenței la persoanele înrudite este posibilă în urma unui diagnostic prenatal complex, ce face consilierea genetică absolut esențială.

Concluzii:

1. Pe parcursul studiului de trei ani (2009-2011), în Republica Moldova s-a evidențiat o creștere în dinamică a solicitării diagnosticului prenatal invaziv, îndeosebi la gravide cu vârsta peste 35 ani, deși solicitarea amniocentezei de către gravidele până la 35 ani este mai mare.

Malformațiile congenitale depistate postnatal în curs de trei ani, demonstrează necesitatea revizuirii monitorizării gravidelor din grupele de risc, în special celor peste 35 ani și explicării beneficiilor diagnosticului prenatal.

Bibliografie:

1. **Covic M.** Profilaxia bolilor genetice. *Curs Școală Doctorală*. 07.07.07
2. **Colette C.** Suferința fetală cronică, ICIU. În: Munteanu I, editor. *Tratat de obstetrică, Ed. Academiei*, 2000:1080-95
3. **Stamatian F.** Diagnosticul prenatal al malformațiilor congenitale. În Munteanu I, editor. *Tratat de obstetrică, Ed. Academiei*, 2000:1323-1355
4. **Nanu D.** Noi concepte în Obstetrică. *Viața Medicală*, Nr 19, 08.05.2009
5. **Ghidul B Național de Perinatologie** "Serviciul prenatal regionalizat: niveluri și conținut", *Ediția a doua Chișinău*, 2006, (66) 201 pag
6. **Managing Newborn Problems: A Guide for Doctors, Nurses and Midwives.** Geneva, WHO; 2003.
7. **Ghidul A Național de Perinatologie** "Principii de organizare și acordare a asistenței perinatale", *Ediția a doua, Chișinău* 2006: 167 pag
8. **Hyett JA, Noble PL, Snijders RJ, Montenegro N, Nicolaidis KH. 1996.** Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 239–44.
9. **RC, Neagos D, Crețu R, Sfetea Bohiltea L. C.** The importance of screening and prenatal diagnosis in the identification of the numerical chromosomal abnormalities. *Maedica (Buchar)*. 2011 Jul; 6(3) :179-84.

Recepționat 06.10.2012

V. Petrovici, S. Babuci
**INFECȚIA HIDATICĂ UMANĂ: CONSIDERAȚIUNI EVOLUTIVE
ALE HIDATIDOZEI CHISTICE HEPATICE LA COPIL**

¹USMF „Nicolae Testemițanu”, Laboratorul Științific „Infecții chirurgicale la copii”,
(Șef laborator – Academician AȘM, dr.hab în medicină, profesor universitar: Eva Gudumac)

²IMSP IMȘiC, (director științific – dr.hab în medicină, profesor universitar P Stratulat)
Serviciu Morfopatologic profil pediatic obstetrică și ginecologic

SUMMARY

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

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

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

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

Results and discussion. The analysis was performed in children with cystic hidatidosis of the liver. It was established a high frequency of primary hidatidosis in 86.5% cases, including 76.1% cases of high prevalence of isolated forms, compared with 10.4% cases of associated forms. The recurrent forms of the disease were recorded in 13.5% cases, including isolated hepatic lesions in 11.0% cases and polyorganic injuries in 2.5% cases. The associated forms were identified in 12.9% cases and the major part presented liver and lung hidatidosis association in 49.0% cases of primary infection and in 11.8% cases of recurrent forms. In relation to the children's age the hidatidosis had a higher frequency in schoolchildren of 6-12 years (45.2%) and pre-teens children of 12-15 years (29.7%). The multiple cysts was an evolutionary feature identified in these children, being more common in children aged 2-12 years (42.7% cases) compared with adolescents of 12-15 years (25.6% cases). Cystic hidatidosis disease in children is a resistant parasitic infection with high recurrence in 78.7% cases. Hidatidosis present frequently an asymptomatic evolution, including advanced forms and serious complications associated with a recurrence frequency of 9,6-24,5% cases annually.

Conclusion Hepatic hydatidosis in children is characterized by a wide range of clinico-evolving forms of the disease, including advanced forms in all ages, often with asymptomatic evolution. The clinico-morphological peculiarities in hydatid cyst evolution are determined by liver morphofunctional and structural features of growing body and of the parasite activity. The parasite life cycle is reflected by fertilization activity measured in minimum, medium, high and major, which is a key index in determining the vital activity of the larvocyst, disease evolution and liver actual pathological background in the evolution of associated complications.

РЕЗЮМЕ

ГИДАТИДОЗНАЯ ИНФЕКЦИЯ ЧЕЛОВЕКА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КИСТОЗНОГО ГИДАТИДОЗА ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ

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

Актуальность. Заболеваемость эхинококкозом у детей по отношению к общей зарегистрированной послеоперационной заболеваемости эхинококкозом человека составляет 12,1%-33,0% в год, то что явилось объективным аргументом для углубленного исследования клинко-морфологических особенностей течения эхинококкоза у детей

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

Результаты. Выявлено преобладание изолированной формы первичного эхинококкоза -76,1% по отношению к сочетанной - 10,4%. При рецидивирующем эхинококкозе изолированная форма составила 11,0 %. При

сочетанном поражении преобладала печеночно-легочная форма - 49,0% случаев. Одной из особенностей эхинококкоза в детском возрасте явилось преобладание множественного кистозного поражения печени у детей раннего возраста (2-12 лет), составляющие 3,7% - 39,0% по сравнению со старшим возрастом - 25,6% (12-15 лет). Таким образом, эхинококкоз у детей является достаточно резистентной патологией за счет высокой способности паразита к репродукции (78,7%) и рецидивированию (9,6-24,5%), включая различных формах течения и осложнения болезни.

Заклучение. Гидатидоз печени у детей характеризуется различными формами течения с вовлечением всех периодов детского возраста, часто с асимптоматическим течением болезни. Клинико-морфологические особенности течения кистозного эхинококка печени определяются структурными и морфофункциональными возрастными особенностями печени развивающегося организма и способностью паразита к репродукции, проявившиеся различной степенью активности фертилизации ларвоцисты. Последняя классифицирована нами в минимальной, средней, высокой и выраженной степени активности, что предопределяет жизнедеятельность паразита, течение болезни, развитие патологических процессов в печени и их осложнения.

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

Conform unor surse bibliografice autohtone (Stancu M, etc., 2001, Lungu V. ș.a., 2008) [3], dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoză chistică, prin infestarea parazitărilor a omului, în ultimele decenii în Republica Moldova manifestă o tendință de creștere de la 64 cazuri (a.1980) la 209 cazuri anual (a.2007)

cu un maxim în perioada anului 2003 (233 cazuri). Analiza retrospectivă a datelor furnizate de Laboratorul științific „Infecții chirurgicale la copii” și Secției Anatomie Patologică Centralizată (SAPC), efectuată pe o perioadă de 13 ani (1990-2002), relevă că dinamica cronologică a hidatidozei la copii (512 cazuri) și ginecopate (4 cazuri), după datele Secției Centralizate de Anatomie patologică (Figura 1), în această perioadă a înregistrat un *minim* de cazuri în anii 1992 (18 cazuri) cu o tendință de creștere, care în consecutivitate a atins un *maxim* în perioada anilor 2001 - 2002 (67- 69 cazuri), ponderea majoră constituind-o echinococoză chistică la copii.

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

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

Materialul și metodologia cercetării. Studiul este bazat pe analiza clinico-anatomopatologică retros-

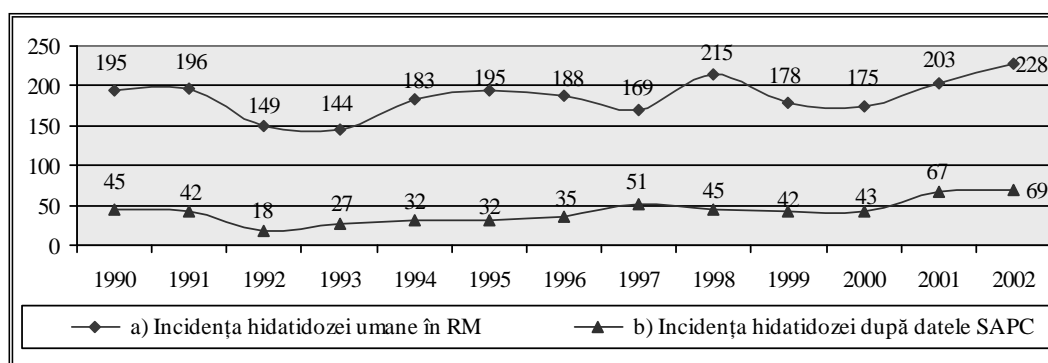


Fig.1 Dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoză chistică umană rezolvată chirurgical: a) conform datelor de literatură; b) conform datelor SAPC IMSP ICȘDOSMșiC

pectivă și prospectivă a unui eșantion reprezentativ de 394 cazuri de hidatidoză chistică rezolvată chirurgical la copii cu vârsta cuprinsă între 2-18 ani în perioada anilor 1996-2007. Investigațiile morfopatologice s-au efectuat prin utilizarea metodelor de diagnostic histologic *in vivo* pe material nativ și procesare histologică la baza Laboratorului științific „Infecții chirurgicale la copii” al USMF „Nicolae Testemițanu” și Secției Anatomie Patologică Centralizată a IMSP ICȘDOSM-șiC. Lucrarea reprezintă o parte componentă a planului de cercetări științifice al laboratorului „Infecții chirurgicale la copii” a USMF “Nicolae Testemițanu”. În 5 cazuri de hidatidoză hepatică la copii cu vârsta 1-3 ani (2 cazuri) și 3-6 ani (3) născuți în maternitatea IMSP ICȘDOSMșiC s-a efectuat un studiu retrospectiv al complexelor placentare în revizuirea posibilității contaminării intrauterine, intranatale a copiilor.

În scopul evaluării particularităților clinico-anato-

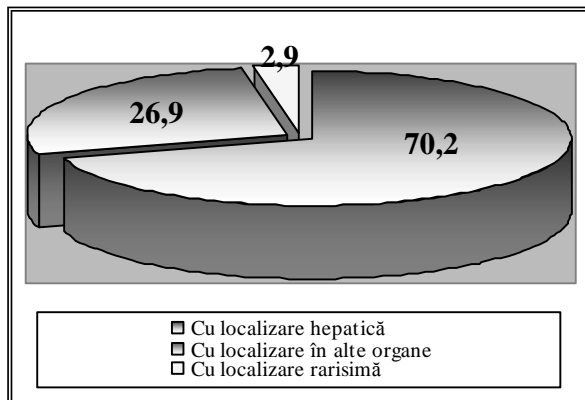


Figura 1. Frecvența hidatidozei la copii după localizare.

Rezultate și discuții. Rezultatele analizei retrospective a morbidității hidatidozei la copii conform datelor examinărilor morfopatologice, ne demonstrează predominarea hidatidozei cu afectarea hepatică, ea constituind 70,2% comparativ cu alte localizări (Figura 2.). Dinamica cronologică a cazurilor de hidatidoză chistică hepatică retrospectiv morfopatologic investigată, în perioada a.a. 1996 – 2007, indică o creștere semnificativă, de la 18 cazuri (a.1996) la 26 cazuri (a.2007), cu un maximum în 2001 (49 cazuri) și 2002 (52 cazuri), cu predominarea hidatidozei primare - 37 (75,5%) și 47 (90,4%) cazuri, respectiv, hidatidoza recidivantă constituind în aceiași ani 24,5% și 9,6%, respectiv (Figura 3).

În conformitate cu datele redată în Figura 3, frecvența majoră a prezentat hidatidoza cu afectare primară – 341 (86,5%) cazuri, cu predominarea formei izolate de afectare a ficatului – 300 (76,1%) cazuri. Forma primară, asociată cu afectarea concomitentă a unuia sau a mai multor organe, s-a atestat în 41 (10,4%) cazuri. Formele recidivante ale maladiei în această perioadă s-au înregistrat în 53 cazuri (13,5%), leziunile izolate ale ficatului constituind 11,0 % (43

mopatologice evolutive ale hidatidozei la copil, pacienții au fost examinați conform unui plan de explorări clinico-morfopatologice *in vivo*, luând în calcul concepțiile teoretico-științifice expuse în lucrările științifice realizate de Гилевич Г. С. (1990), Gudumac Eva. (2001), Ахмедов И. Г. (2003), Пулатов А. Т.(2004), Țbîrnă C. (2009) etc. privind principiile de bază cu referință la hidatidoza umană.

Evaluarea manifestărilor clinico-evolutive ale hidatidozei chistice hepatice la copii s-a bazat pe datele furnizate de examinările clinico-anamnestice, imagistice și ale macroscopiei intraoperatorii, care a inclus: anamneza, rezultatele explorărilor de laborator, ecografia, tomografia computerizată și rezonanța magneto-nucleară, ultima fiind aplicată la pacienții cu localizare dificilă și în formele cu complicații, precum și scintigrafia hepatică cu utilizarea preparatului radiofarmaceutic (RF) - ^{99m}Tc - hepatat, doza uzuală fiind de 40 MBq.

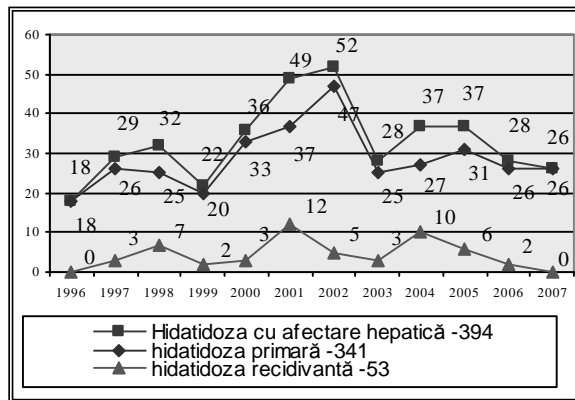


Figura 2. Dinamica cronologică a hidatidozei chistice/echinococozei la copii după cazurile rezolvate chirurgical în perioada a.a.1996-2007.

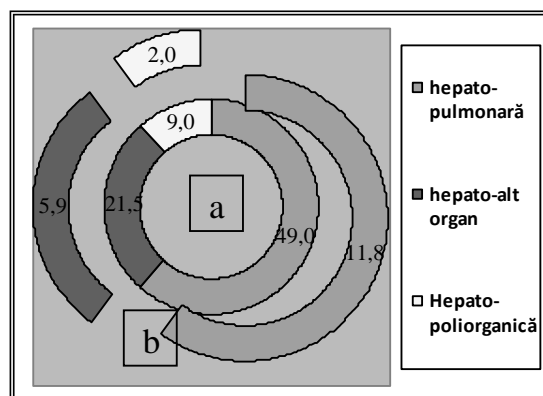


Fig. 3. Repartiția hidatidozei asociate în forma primară (a) și recidivantă (b)

cazuri), comparativ cu cea poliorganică – 10 (2,5%) cazuri din totalitatea bolnavilor lotului de studiu. În formele cu afectare asociată – 51(12,9%) cazuri, ponderea majoră a constituit-o hidatidoza hepatică asociată cu cea pulmonară – 25 (49,0%) cazuri în hidatidoza primară și 6 (11,8%) cazuri în cea recidivantă (Figura 4).

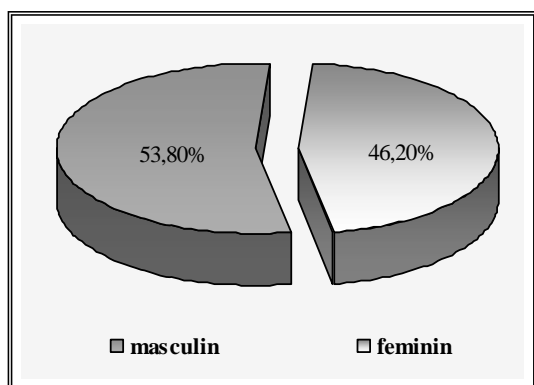


Fig. 4. Repartiția pacienților în lotul general, în funcție de sexe.

Conform repartiției pacienților după sexe (Figura 5), frecvența hidatidozei la copiii de sex masculin a constituit 212 cazuri (53,8%), comparativ cu cel feminin – 182 cazuri (46,2%).

Structura în funcție de perioadele de vârstă denotă frecvența majoră a hidatidozei la copiii cu vârsta de 6-12 ani (perioada școlarului mic) – 178 (45,2%) cazuri, cu o predominare ușoară a pacienților de sex feminin în acest lot (Figura 6). Valorile minime ale morbidității au fost înregistrate la copii de vârstă fragedă (1-3 ani) cu doar 5 cazuri (1,27%) de maladie. Un număr mare de bolnavi s-a atestat la vârsta de 12-15 ani (117 cazuri - 29,7%), comparativ cu cei cu vârsta cuprinsă între 5-18 ani, la care maladiea s-a atestat în doar 60 (15,23%) cazuri.

Evaluarea în funcție de debutul manifestărilor clinice denotă că în 129 cazuri (37,8%) cu formă clinico-evolutivă primară manifestările clinice ce au determinat adresarea la medic și investigația copiilor au debutat cu 1-3 săptămâni – 1,5 luni înaintea adresării. La majoritatea copiilor cu formă recidivantă – 42 (79,2%) cazuri, recidiva hidatidozei hepatice a fost diagnosticată după 3-11 ani de la intervenția chirurgicală efectuată în legătură cu hidatidoza primară. În 98 (24,9%) cazuri de hidatidoză hepatică, diagnosticul de chist hidatic hepatic a fost stabilit ocazional, cu predilecție în forma primară.

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

Analiza datelor de anamneză, în majoritatea cazurilor – 296 (75,1%), în ambele forme evolutive – a evidențiat un echilibru al diversității manifestărilor clinice. Din cele mai frecvente au fost observate: grețuri - 120 cazuri (40,5%), sindrom algic în hipocondrul drept sau stâng - 62 cazuri (20,9%), oboseală și

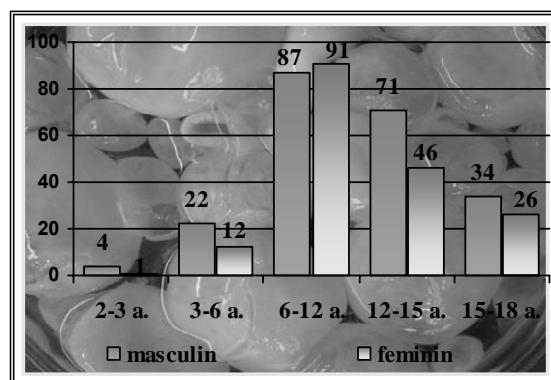


Fig. 5. Repartiția lotului general în funcție de sex și vârstă.

senzații de greutate în abdomen - 59 cazuri (20,0%), icter tranzitoriu - 10 (3,4%), hepatomegalie cu asimetrie de abdomen - 45 cazuri (15,2%).

În 145 de cazuri (49,0%) au fost prezente 2-3 semne clinice. În 2,5% (10) cazuri, conform datelor anamnestice, la copiii cu hidatidoză hepatică depistată la vârsta de 6-12 ani s-a constatat infestarea și a unuia dintre părinți.

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

Studiul topografic, efectuat prin metode instrumental-morfologice (imagistice) și intraoperatorii, a stabilit afectarea cu predilecție a lobului drept - 211 (53,6 %) cazuri, urmate de lobul stâng – 82 (20,8%) cazuri, și ambilor lobi – 48 (12,2%) cazuri (Figura 6). De asemenea și la pacienții cu hidatidoză recidivantă a fost mai frecvent afectat lobul drept – 38 (9,6%) cazuri, comparativ cu cel stâng – 9 (2,3%), și afectarea concomitentă a ambilor lobi – 6 (1,5%) cazuri.

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

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

Evaluarea în raport de numărul formațiunilor chistice, denotă ponderea majoră a chistului hidatic solitar, care în hidatidoza primară a constituit 259 (65,7%) ca-

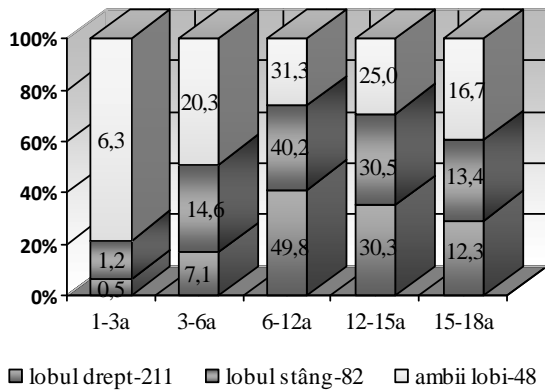


Fig. 6. Structura hidatidozei primare în funcție de vârstă și localizarea topografică

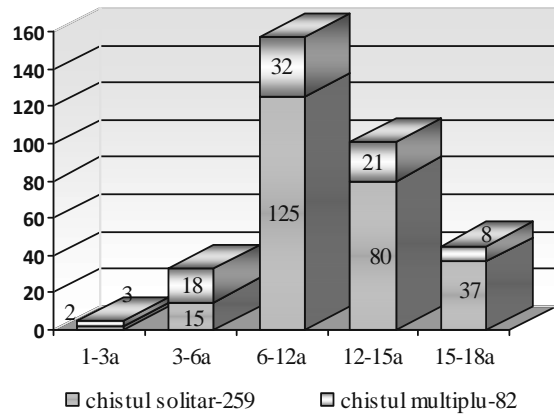


Fig. 7. Structura hidatidozei primare în funcție de vârstă și numărul formațiunilor.

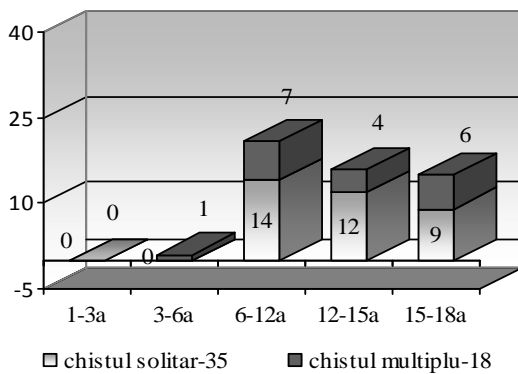


Fig. 8. Structura hidatidozei recidivante în funcție de vârstă și numărul formațiunilor.

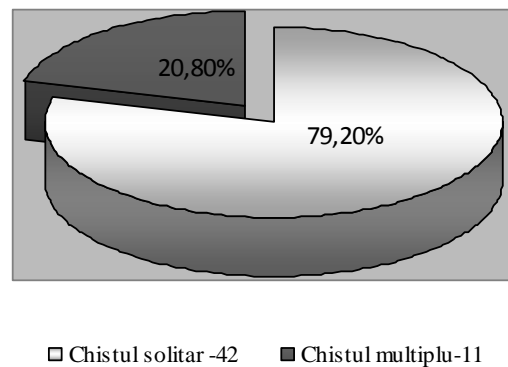


Fig. 9. Structura hidatidozei primare în chistul hidatic recidivant

zuri cu predominarea chistului de dimensiuni majore – 136 (34,5%) cazuri. Chistul multiplu a constituit 20,8% (82 cazuri). În hidatidoza recidivantă chistul solitar a înregistrat 35 (8,9%) cazuri cu ponderea majoră a chistului de dimensiuni medii – 34 (8,6%) cazuri.

În raport de vârstă și lobi, în structura hidatidozei primare s-a stabilit predominarea afectării concomitente a ambilor lobi cu predilecție la vârsta fragedă (2-3 ani), constituind - 6,3% (3 cazuri) și la vârsta preșcolară (3-6 ani) - 20,3% (10 cazuri), comparativ cu cea a lobului drept – 0,5% și stâng – 1,2% (Figura 7.) O particularitate evolutivă atestată în acest lot a fost chistul multiplu, fiind mult mai frecvent de asemenea la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 – 12 ani, oscilând între 3,7% (la 2-3 ani) – 39,0% (6-12 ani), comparativ cu vârsta adolescentă 25,6% (12-15 ani) (Figura 8).

În lotul de pacienți cu hidatidoză hepatică recidivantă, de asemenea mai frecvent a fost afectat lobul drept 38 (71,7%) cazuri, ponderea majoră a chistului multiplu 8 (44,4%) cazuri, s-a atestat în perioadele de vârstă ale preșcolarului și școlarului mic (5 - 12 ani), prima recidivă fiind diagnosticată după 3 ani cu prezența a 2 formațiuni chistice în locul chistului primar (Figura 9).

Analiza retrospectivă a hidatidozei recidivante denotă că la etapa diagnosticului primar a hidatidozei chistice hepatice a predominat hidatidoza primară cu

chist solitar, constituind 42

(79,2%) cazuri, comparativ cu cel multiplu – 11 (20,8%) cazuri (Figura 10).

În conformitate cu cele expuse mai sus prin analiza histogramelor (Figurile 11-12) de distribuție a chisturilor în clase în baza dimensiunilor acestora (mici – 0,6-5 cm; medii – 5 cm; majore 10-15 cm; gigantice > 15 cm) în hidatidozele primare cu chist solitar (A), s-a stabilit că incidență maximă la copii au chisturile de dimensiuni voluminoase (majore (3) - 36% și de dimensiuni gigantice (4) - 16%), constituind 52% din cazuri. Centrul de distribuție a frecvențelor în lotul chistului solitar are o înclinare spre dreapta, deci o tendință de dezvoltare a chistului voluminos. Totodată, în comparație cu chistul solitar, în chistul multiplu (B), centrul de distribuție a frecvențelor are o simetrie de stânga, deci o tendință de dezvoltare a chisturilor mici 39% și medii – 34%. Totuși chisturile voluminoase (3, 4) au alcătuit 27% din cazuri, ceea ce demonstrează prezența lor și în chistul multiplu la copii.

Metodele instrumental-morfologice, cu predilecție a celor USG utilizate în diferite etape clinico-evolutive ale maladiei au permis determinarea unor particularități morfologice ale chistului hidatic hepatic în caz concret, ca cele ale formei chistului, din care la 14,2% (56 cazuri) a fost constatat aspectul oval-alun-

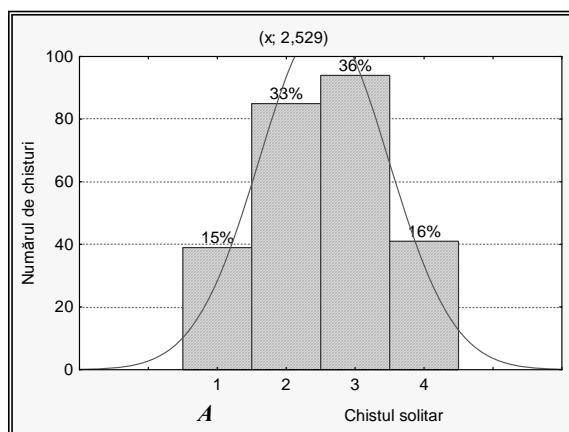


Fig. 10. Histogramele de distribuție a chisturilor în clase în baza dimensiunilor acestora în hidatidoza primară cu chistul solitar (A), unde 1 – chisturi de dimensiuni mici, 2 – chisturi de dimensiuni medii, 3 – chisturi de dimensiuni majore, 4 – chisturi gigante.

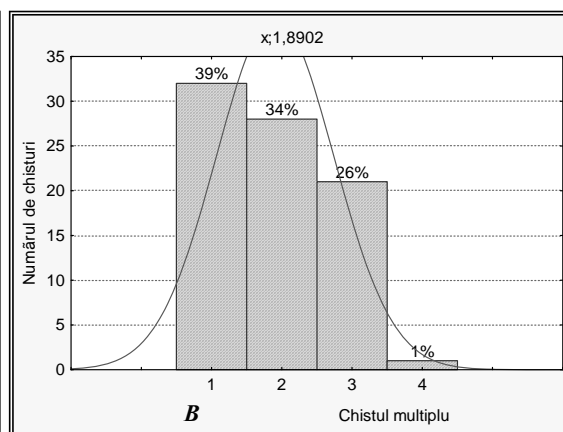


Fig. 11. Histogramele de distribuție a chisturilor în clase în baza dimensiunilor în hidatidoza primară cu chist multiplu (B), unde 1 – chisturi de dimensiuni mici, 2 – chisturi de dimensiuni medii, 3 – chisturi de dimensiuni majore, 4 – chisturi gigante.

git și diverticulos, aspect poliseptal cu vezicule fiice, detașări ale endomembranei chistului (figurile.12-13). Concomitent cu diversitatea particularităților evolutive ale hidatidozei constatate, în chistul hidatic hepatic la copii, în cadrul studiului am depistat și alte particularități evolutive ale chistului hidatic hepatic, așa ca chistul mortificat în diverse aspecte macro-microscopice, prezența diverselor forme ale calcificatelor în zona periparazitara a parenchimului etc.

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

O altă particularitate constatată la copii o constituie diversitatea aspectului formațiunilor chistice. În 3 cazuri de hidatidoză chistică primară, rezolvată chirurgical la copii cu vârsta de 8-11 ani, cu diagnosticul imagistic preoperatoriu de chist multiplu al lobului drept, intraoperatoriu nu s-a depistat doar un singur



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



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

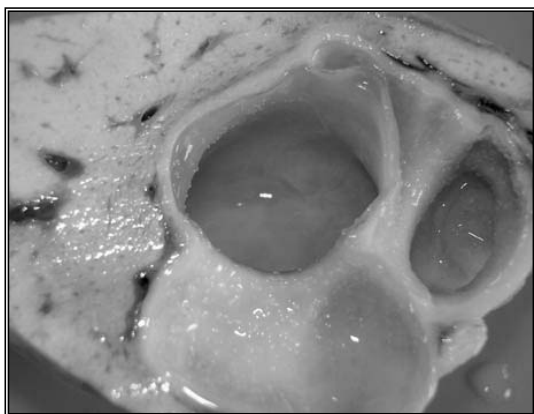


Fig. 14. Chist hidatic 7,1x6,3cm cu multiple diverticule. Macropreparat.

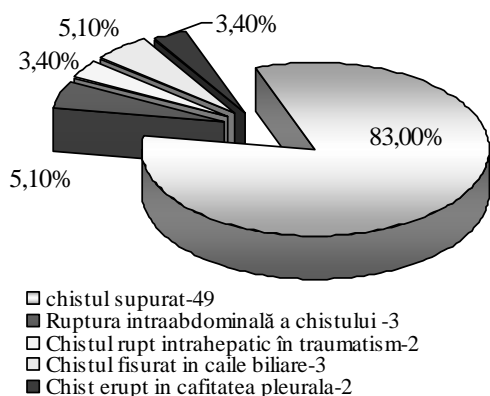


Fig. 15. Structura complicațiilor chistului hidatic în hidatidoza primară.

a activității de fertilizare care, conform manifestărilor, în baza diversității elementelor parazitare, a fost cuantificată morfologic în activitate: *minimă, medie, înaltă și majoră*. O particularitate constatată de noi este predominarea chisturilor hidatice cu activitate semnificativă a fertilității cu predilecție a celei înalte și majore – 52,6% (163) cazuri.

Concomitent cu aspectele morfopatologice evolutive ale parazitului la copii destul de frecvent în 78 cazuri, s-au diagnosticat unele complicații cu o frecvență de 15,6% (59) cazuri în chistul hidatic primar și 35,8% (19) cazuri în chistul recidivant (Figurile 14-15).

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

Vom remarca faptul că prin investigațiile histobacteriologice nu sa relevat prezența agenților micotico-bacterieni în țesuturile parazitare.

O particularitate evolutivă a chisturilor de diverse dimensiuni cu fertilitate activă, constatată în 37 cazuri

chist hidatic cu prezența a 2-3 și mai multe proeminente diverticuloase, unele având lungimea de 3-4 cm (Figura 13), acesta fiind un moment de risc în enuclearea larvochistului.

În cadrul examinărilor histopatologice *in vitro* ale elementelor structurale și germinative ale larvochistului, în cazul chistului evolutiv, s-au constatat diverse manifestări ale activității vitale exprimate prin capacitate de fertilitate și fertilizare care exprimă agresivitatea parazitului fiind un indice cu impact major în evoluția maladiei.

Analiza activității vitale a parazitului de pe pozițiile manifestărilor fertilizării denotă în hidatidoza chistică la copii, că în majoritatea cazurilor – 78,7% (310), larvochisturile au manifestat diversă intensitate

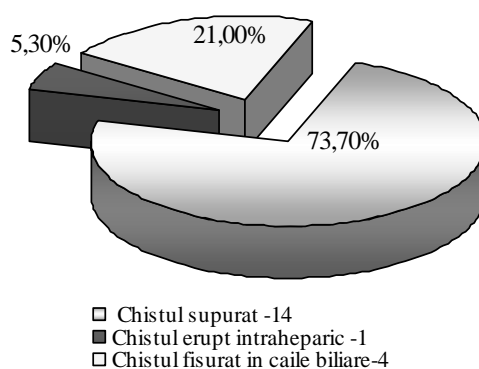


Fig. 16. Structura complicațiilor chistului hidatic în hidatidoza recidivantă.

(15,0%), a fost depistarea în limita capsulei fibroase și a zonei perichistice adiacente a formațiunilor chistice parazitare secundare. Într-un caz, acestea au fost vizualizate macroscopic, intraoperatoriu, în chistul cu localizare periferică subcapsulară, având diverse forme și dimensiuni cu aspect histopatologic viabil.

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

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

oscilând între 3,7% (la 2-3 ani) - 39,0% (6-12 ani), comparativ cu vârsta adolescentă - 25,6% (12-15 ani).

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

În infestarea copiilor, hidatidoza chistică cu afectare hepatică, reprezintă adesea o maladie destul de severă cu afectarea tuturor lobilor hepatici, cu o viabilitate parazită sporită și o tendință majoră de perpetuare. În studiul prezent, ultima se manifestată prin procesul de fertilizare, care a constituit 78,7% din cazuri, evoluând frecvent asimptomatic sub diverse forme clinico-evolutive ale maladii, inclusiv forme avansate, cu evoluție gravă, deseori asociată cu complicații și o rată impunătoare a recidivelor de 9,6%, - 24,5% cazuri anual.

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

Concluzii

1. Structura hidatidozei hepatice la copil relevă implicarea tuturor perioadelor de vârstă ale copilului, frecvențele maxime fiind înregistrate în perioadele școlarului mic 6-12 ani (45,2%) și preadolescentă 12-15 ani (29,7%), o particularitate distinctivă fiind predominarea chistului multiplu la copiii de vârstă fragedă și a școlarului mic, oscilând între 3,7% - 22,4%, comparativ cu chistul solitar, înregistrat respectiv în 0,8% și 5,8% cazuri.

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

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

4. Studiul a stabilit morfogeneza larvochistului, reflectată prin capacitatea de fertilizare, cuantificată în *activitate minimă, medie, înaltă și majoră*, acesta fiind un indice determinant în activitatea vitală a larvochistului, evoluția maladii și aprecierea fondalului patologic real la nivel de capsulă, organ și în evoluția complicațiilor asociate.

Bibliografie

1. **Babuci S.** Argumentarea patogenetică și clinico-morfologică a tratamentului medico-chirurgical în hidatidoza pulmonară la copil: Autoref. tezei dr.hab. în medicină. Chișinău, 2005, 31p.

2. **Gudumac E., și alții.** Aspecte patogenetice și clinico-evolutive în maladia hidatică. Buletin de Perinatologie. 2001, nr 1, p. 109-112.

3. **Erhan D.** Funcționarea poliparazitozelor la bovine (bos taurus) în Republica Moldova: Autoref. tezei dr.hab. în biologie. Chișinău, 2010, 48p.

4. **Țibirnă C. A.** Istoria dezvoltării cercetărilor chistului hidatic. Chirurgia echinococoziei. Chișinău: A.Ș. R.M, 2009, p 9-26.

5. **Bygott J. M., Chiodini P. L.** Praziquantel: Neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? Acta Tropica. 2009, vol. 111, nr 2, p. 95-101.

6. **Dalimi A. et al.** Echinococcus granulosus: Lethal effect of low voltage direct electric current on hydatid cyst protoscolec. Exper. Parazitol. 2005, vol. 109, p. 237-240.

7. **Eckert J., Deplazes P.** Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin. Microbiol. Rev. 2004, vol. 17, nr 1, p. 107-135.

8. **Геллер И. Ю.** Эхинококкоз. Москва: Медицина. 1989, с. 13-25.

9. **Комарова Д.В., Цинзерлинг В.А.** Морфологическая диагностика инфекционных поражений печени. Санкт-Петербург: СОТИС, 1999, с.47-136

10. **Поляков В. Е. и др.** Однокамерный эхинококкоз у детей и подростков. Детская хирургия. 2002, nr 5, с. 34-39.

11. **Пулатов А. Т.** Эхинококкоз в детском возрасте. Москва: Медицина, 2004, 224с.

12. **Эседов Э. М., Хамидова Х. А.** Клинико-лабораторные и морфологические параллели при эхинококкозе печени. Клиническая медицина. 2002, nr 5, с. 46-49.

Recepționat 02.02.2012



Natalia Barbova, Mihail Strătilă, Mariana Sprincean, Vladimir Egorov, Elena Halabudenco, Viorica Secieru
**OPORTUNITĂȚI ȘI PERSPECTIVE DE DIAGNOSTIC CITOGENETIC PRENATAL AL SINDROMULUI
DOWN ÎN REPUBLICA MOLDOVA**

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală

SUMMARY

POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF PRENATAL CYTOGENETIC
DIAGNOSIS OF DOWN SYNDROME IN REPUBLIC OF MOLDOVA

Key words: *Down syndrome, prenatal cytogenetic diagnosis, populational frequency.*

The article presents share of prenatal cytogenetic diagnosis in decreasing the frequency of Down syndrome (DS) in Republic of Moldova. Was showed fact what prenatal diagnosis by amniocentesis is effective method of prophylaxis of DS.

Material and methods: *The average frequency of DS in Moldova was calculated based on data of monitoring during the period from 2005 to 2010 and recommendations of EUROCAT. DS was diagnosed in 278 children. DS in fetus were carried out in 16-18 weeks of pregnancy by amniocentesis and cytogenetic diagnosis in 28 women.*

Results and discussion. *The average frequency of DS in Moldova was 11,9/10 000 (1:840). Without prenatal cytogenetic diagnosis populational frequency of DS can be 13,1/10 000 (1:763) of newborns. During the period of 2005-2010 were registered the following forms of Down syndrome: simple trisomy – 91,7%, mosaic form – in 2,2% of patients and Robertsonian translocation of chromosome 21 and another acrocentric chromosome – in 6,1%. The analysis of age distribution of mothers with child with Down syndrome showed what 23% of women were older than 35 years, i. e., in its cases were absolute indications for prenatal cytogenetic diagnosis. The efficiency of prenatal cytogenetic diagnosis of DS during II trimester of gestation for investigated period of time was 9,2%.*

Conclusion. *Were proposed approaches for increasing the efficiency of prenatal invasive screening for 25-26% using more precise selection of patients. Was shown fact what successful prophylaxis of DS possible using total ultrasound and biochemical screening of all pregnant women in population and increasing the efficiency of prenatal medico-genetic counseling. The efficiency of prenatal cytogenetic diagnosis of Down syndrome and appearance on new cases of this syndrome are in inverse proportional relation.*

РЕЗЮМЕ

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ
СИНДРОМА ДАУНА В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Ключевые слова: *Синдром Дауна, пренатальная цитогенетическая диагностика, популяционная частота.*

В статье продемонстрирован вклад пренатальной цитогенетической диагностики в уменьшение частоты Синдрома Дауна в популяции Республики Молдова.

Материалы и методы. *Средняя частота Синдрома Дауна в Молдове была рассчитана на основе данных мониторинга за период с 2005 по 2010 г. и рекомендаций EUROCAT. Синдром Дауна выявлен у 278 новорожденных. Синдром Дауна у плода диагностирован при обследовании 28 женщин, которым была проведена пренатальная цитогенетическая диагностика в 16-18 недель беременности методом амниоцентеза.*

Результаты. *Средняя частота Синдрома Дауна в Молдове составила 11,9/10 000 (1:840). Без применения пренатальной цитогенетической диагностики популяционная частота синдрома Дауна была бы 13,1/10 000 (1:763) новорожденных. Эффективность пренатальной цитогенетической диагностики синдрома Дауна во II триместре беременности за исследуемый период времени составила 9,2%.*

Заключение. *Предложены пути повышения эффективности пренатального инвазивного скрининга на Синдром Дауна за счет более тщательного отбора пациенток на 25-26%. Показано, что успешная профилактика этого хромосомного заболевания возможна при проведении тотального ультразвукового и биохимического скрининга всех беременных женщин в популяции и повышении эффективности пренатального медико-генетического консультирования.*

Introducere. Profilaxia nașterii copiilor cu sindromul Down (SD), care este și cea mai frecventă anomalie cromozomială, reprezintă sarcina principală a serviciului medico-genetic. Frecvența medie a trisomiei 21 sau a SD în țările EUROCAT este de 9,5/10 000 nou-născuți [6]. Cercetările pe parcursul ultimelor decenii din domeniul geneticii medicale au stabilit relația dintre frecvența SD și vârsta mamei. Riscul de a avea copii cu SD este de 1/1000 de nașteri la 20 de ani, crescând până la 1/35 de nașteri la vârsta de premenopauză. La femeile gravide cu vârsta de peste 35 de ani se recomandă diagnosticul citogenetic prenatal [2,7,9].

În aspect fenotipic SD se caracterizează prin hipotonie musculară, hiporeflexie nervoasă, dismorfism cranio-facial sugestiv, malformații viscerale (defecte cardiace, atrezie duodenală, imperforație anală) și întârziere în dezvoltare a psiho-motorie.

Copiii cu SD suferă de retard mental de diferit grad, cel mai frecvent de imbecilitate (QI variind între 20 și 85). Bărbații cu SD sunt infertili, femeile pot avea urmași, atât copii cu SD, cât și normali, în raport de aproximativ 1:1, ceea ce corespunde cu probabilitatea transmiterii aberației cromozomului 21. Speranța de viață a pacienților cu SD este redusă. Principala cauză de deces sunt infecțiile respiratorii. Pacienții cu SD prezintă un risc înalt de dezvoltare a leucemiei acute, care este, de asemenea, una din cauzele de deces la o vârstă fragedă. Bolnavii îmbătrânesc mai repede din cauza defectelor sistemului imunitar și respirator.

Actualmente în Republica Moldova screeningul prenatal este selectiv, nefiind aplicat pe larg la toate femeile însărcinate. Aceasta se datorează atât adresării tardive a gravidelor pentru consultul medico-genetic cât și nivelului scăzut al cunoașterii de către medicii de familie a eficacității examinării complexe a gravidelor în I trimestru de sarcină, precum și din cauza suportului insuficient din partea statului în implementarea metodelor de diagnostic prenatal.

Diagnosticul citogenetic prenatal al SD este aplicat în toate țările cu un nivel de viață ridicat, prin standardizarea analizei cromozomiale efectuată prin diverse metode [5].

Diagnosticul prenatal are ca și obiectiv determinarea afecțiunilor grave la făt. Problema calității generațiilor viitoare este abordată într-un mod realist și eficient și în consecință a fost posibilă elaborarea conceptului de planificare familială. Prin posibilitatea testării citogenetice prenatale, mai ales la cuplurile cu un risc genetic crescut, analiza cromozomială aduce beneficii evidente pentru familie, sociale și medicale [2,3,8].

Potrivit datelor științifice din literatura de specialitate, metodele diagnosticului prenatal citogenetic sunt considerate eficiente în cazul când sunt diagnosticate mai mult de 5% de anomalii cromozomiale. (Baranov, VS, 1998)

Calculul matematic simplu arată că chiar dacă diagnosticul prenatal s-ar limita numai la SD, investigația ar fi cost-eficientă, cu o perspectivă economică.

Scopul. Demonstrarea contribuției diagnosticului citogenetic prenatal în reducerea frecvenței SD în populația Republicii Moldova.

Materiale și metode. În cercetare au fost utilizate datele Laboratorului citogenetic al Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală din Republica Moldova în anii 2005-2010. Indicațiile pentru efectuarea diagnosticului citogenetic prenatal al SD au fost vârsta concepțională avansată a mamei (35 ani și mai mare), semnele ecografice de alarmă, rezultatele screeningului seric matern ce indică un risc crescut pentru anomalii de dezvoltare, istoricul familial pozitiv și istoricul obstetrical pozitiv al gravidei pentru anomalii cromozomiale [1].

Metode de screening prenatal. În studiul ecografic de la 10-14 săptămâni s-au determinat marcerii anomaliiilor cromozomiale (translucența nucală mai mare de 3 mm, evaluarea ecografică a osului nazal și alt.)

Metoda screeningului biochimic: analiza sângelui (alfa-fetoproteina (AFP), beta-hormonul coriogonadotropinei umane, estriolul liber). În investigația noastră valorile scăzute ale AFP (MoM 0,5-2,0) erau sugestive pentru SD.

Metoda citogenetică. Investigația citogenetică a fost efectuată pe bază de preparate cromozomiale de metafaza limfocitelor sângelui periferic în conformitate cu procedura standard (semimicrometodă) (Н.П.Кулешов, В.В.Алехин, 1974).

Amniocenteza: metoda de cultivare a amniocitelor pe medii nutritive și studiul cromozomilor după metoda de bandare G.

Consultul medico-genetic. Gravidelor sau cuplurilor cu risc genetic de SD li s-a efectuat consultul medico-genetic, care a vizat evaluarea datelor anamnestice (anamneza generală, personală, familială și gestațională), construirea arborelui genealogic, examenul obiectiv, stabilirea diagnosticului clinic, indicarea examinărilor și testelor genetice, evaluarea rezultatelor investigațiilor, consilierea și stabilirea diagnosticului etiologic definitiv [4].

Sfatul genetic s-a acordat fiecărei gravide/cuplu, care a solicitat diagnosticul prenatal, în vederea luării unei decizii reproductive. Decizia de a păstra sau nu fătul cu SD diagnosticat prenatal a aparținut cuplului.

Frecvența generală a sindromului Down a fost stabilită în conformitate cu registrul internațional European al malformațiilor congenitale [«EUROCAT»], luând în calcul numărul de născuți vii și de copii născuți morți (inclusiv avorturi provocate), copiii cu sindromul Down la numărul total al născuților-vii și copiii născuți morți în Republica Moldova și înmulțită cu 10000:

$$\text{Frecvența generală} = \frac{\text{Numărul cazuri SD (LB + IA)}}{\text{Numărul nașteri (LB)} \times 10\ 000}$$

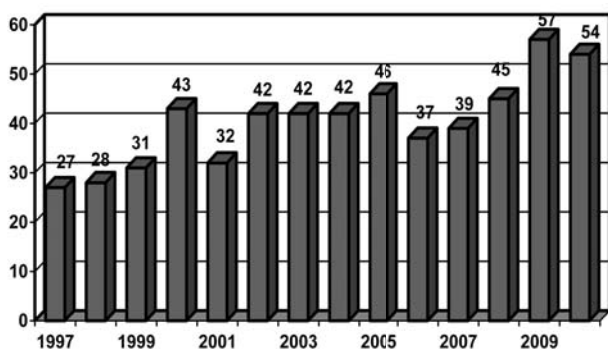


Fig. 1. Dinamica nașterii copiilor cu maladia Down în anii 1997-2010.

LB - născuți vii; IA - întreruperea sarcinii cu SD prenatal diagnosticat cu vârsta gestațională de până la 22 de săptămâni.

Rezultatele testării citogenetice au fost prelucrate prin aplicarea metodelor statistice standard de variație statistică [Glantz, S., 1999].

Rezultate. Monitorizarea malformațiilor congenitale și a sindromului Down se desfășoară în Republica Moldova din 1997 (fig. 1). Numărul copiilor născuți cu sindromul Down variază de la 27 în a. 1997 până la 57 în 2010, în aa. 2002-2004 s-au înregistrat câte 42 copii cu această aberație cromozomială. În perioada anilor 1977-2010 anual în Republica Moldova s-au născut $35,46 \pm 2,14$ nou-născuți cu SD.

Potrivit datelor Laboratorului citogenetic al Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, în anii 2005-2010 au fost înregistrate 306 sarcini cu SD, dintre acestea 278 sarcini s-au terminat cu nașterea copiilor vii și 28 de sarcini au fost întrerupte după indicații medicale. Frecvența în populație a SD înregistrată în anii 2005-2010 era $13,1/10\ 000$ (1:763), ceea ce depășește media frecvenței acestei patologii în țările EUROCAT și corespunde cu frecvența sindromului Down din Ucraina ($12,4/10.000$) și Norvegia ($13,1/10.000$) (tab. 1).

Tabelul 1.

Frecvența sindromului Down în Republica Moldova și în țările EUROCAT

Țara	Frecvența la 10000 nou-născuți	În comparație cu Republica Moldova	
		χ^2	P
Portugalia	2.4	46.5	< 0.001
Suedia	5.4	10.5	< 0.001
Franța	5.8	8.7	< 0.001
Italia	6.2	7.2	< 0.001
Belgia	6.9	5.2	< 0.05
Spania	7.2	4.5	< 0.05
Croația	7.8	3.3	ns.
Danemarca	8.1	2.9	ns.
Germania	9.5	1.2	ns.

Frecvența media în țările EUROCAT	9.5	1.2	ns.
Austria	9.6	1.2	ns.
Ungaria	10.1	0.8	ns.
Olanda	10.5	0.6	ns.
Marea Britanie	10.8	0.4	ns.
Ucraina	12.4	0.0	ns.
Moldova	13,1	–	–
Norvegia	13.1	0.0	ns.
Polonia	15.2	0.4	ns.
Irlanda	22.2	3.9	< 0.05
Malta	23.2	4.6	< 0.05

Utilizarea diagnosticului citogenetic prenatal a împiedicat nașterea a 28 de copii cu SD. Prin urmare, rata natalității copiilor ce suferă de SD în țara noastră în anii 2005 – 2010 a fost de $11,9/10\ 000$ (1:840).

S-a determinat că în anii 2005 diagnosticul de SD în primul an de viață a fost stabilit la 46 copii, în anul 2006 – la 37 copii. În anul 2007 – la 39 copii după investigarea citogenetică a fost confirmat diagnosticul clinic definitiv. În anii 2008, 2009 și 2010 s-au născut respectiv 45, 57 și 54 copii cu SD.

- trisomia liberă, omogenă – 91,7% din cazuri (92-95%);
- trisomia 21 liberă în mozaic cromozomial (47/46) – 2,2% din cazuri (2-3% din cazuri);
- trisomia 21 prin translocăție Robertsoniană neechilibrată între cromozomul 21 și un alt cromozom acrocentric – 6,1% din cazuri (4-5% din cazuri).
- trisomia liberă, omogenă – 91,7% din cazuri (92-95%);
- trisomia 21 liberă în mozaic cromozomial (47/46) – 2,2% din cazuri (2-3% din cazuri);
- trisomia 21 prin translocăție Robertsoniană neechilibrată între cromozomul 21 și un alt cromozom acrocentric – 6,1% din cazuri (4-5% din cazuri).

Datele obținute de noi sunt în concordanță cu datele din literatură (cifrele din paranteze).

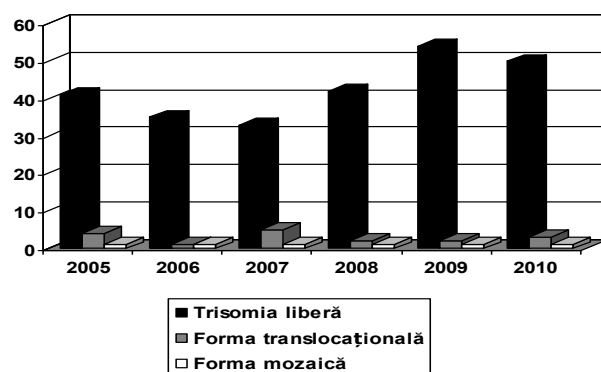


Fig. 2. Formele citogenetice ale sindromului Down la bolnavii investigați.

**Frecvența sindromului Down la populația Republicii Moldova în anii 2005-2010
(datele Laboratorului citogenetic al CNSRGM)**

Parametri	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Numărul copii născuți	37 695	37 587	37 975	39 018	40 803	40 454
Nr.total copii bolnavi, abs.	46	37	39	45	57	54
Nr.sarcinii întrerupte (diagn. prenatal),abs.	2	3	7	7	4	5
Vârsta mamei > 35 ani, abs./%	11/23,9	9/24,3	4/10,3	9/17,8	13/22,8	18/33,3
Vârsta mamei < 35 ani, abs./%	35/76,1	28/75,7	35/89,7	36/82,2	44/77,2	36/66,7
Frecvența generală (la 10 000 nou-născuți)	12,7	10,64	12,11	13,33	14,95	14,48
Frecvența în populație	1:785	1:940	1:826	1:750	1:669	1:686
Frecvența nașterii copiilor cu SD	1:819	1:1016	1:974	1:867	1:716	1:749
Frecvența nașterii copiilor cu SD (la 10 000 nou-născuți) după diagnosticul prenatal	12,2	9,84	10,27	11,53	13,97	13,35

Frecvența maximă a SD s-a înregistrat în anul 2009 – 13,97/10 000 (1:669 copii), frecvența minimă - în anul 2006, când ea constituit 9,84/10 000 (1:685) nou-născuți (tab.2).

Conform tabelului de mai sus, în anul 2005 diagnosticul de sindrom Down sa stabilit la 46 copii în primul an de viață, în anul 2006 – la 37 copii. În anul 2007 la 39 copii după investigarea citogenetică a fost confirmată diagnoza clinică. Frecvența maximă a maladiei Down s-a înregistrat în anul 2009 – 57 copii, în anul 2008 s-au înregistrat 45 copii cu această boală cromozomială, în anul 2010 – 54 bolnavi cu SD.

Analizând rezultatele diagnosticului citogenetic prenatal, constatăm că în anii 2005-2010 numărul bolnavilor cu SD s-a micșorat în Republica Moldova în total cu 28 copii bolnavi (în a.2005 la indicațiile medicale au fost întrerupte 2 sarcini, în 2006 – 3, în aa. 2007, 2008 – anual 7, în a.2009 – 4 sarcini, în 2010 - 5 sarcini) (tab.2). S-a stabilit că parametrul mediu al frecvenței nașterii copiilor cu SD în anii 2005-2010 era 1:840 (11,9/10 000) nou-născuți. Fără aplicarea metodelor diagnosticului citogenetic prenatal frecvența SD în populația Moldovei ar fi fost de 1:763 (13,1/10 000) nou-născuți. Folosirea metodei dia-

gnosticului prenatal cu explorarea cariotipului ne dă posibilitatea preîntâmpinării nașterii copiilor cu SD și micșorarea frecvenței bolii până la 9,2%.

Frecvența trisomiei 21 crește considerabil odată cu înaintarea în vârstă a mamei, mai ales peste vârsta de 35 de ani. Riscul de a avea copii cu sindrom Down este de 1/1000 de nașteri la 20 de ani, crescând până la 1/35 de nașteri la vârsta de premenopauză. Datele prezentate demonstrează că pe parcursul anilor 2005-2010 vârsta mamelor mai mare de 35 de ani, care au născut copiii cu SD, variază de la 10,3% în anul 2007 până la 33,3% în 2010 (tab.2, fig.3). În medie, mamele din grupul „de risc după vârstă” a fost de $10,7 \pm 2,33$ (23%) anual.

Eficacitatea diagnosticului prenatal în reducerea frecvenței SD la nou-născuți în Republica Moldova în anii 2005-2010 se arată în imagine (fig.3). Datele prezentate demonstrează că pe parcursul anilor 2005-2010 vârsta mamei mai mare de 35 de ani, care au născut copii cu boala Down s-a înregistrat în aproximativ 23-25 % de cazuri, în anul 2007 acest parametru s-a micșorat până la 9,1 %, în anul 2010 – s-a majorat până la 33,3 % (tab.2, fig3).

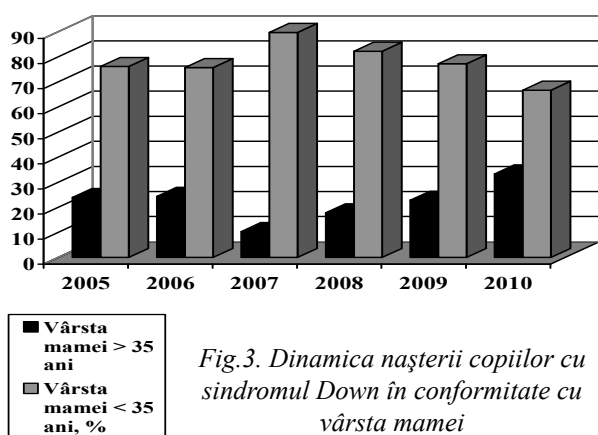


Fig.3. Dinamica nașterii copiilor cu sindromul Down în conformitate cu vârsta mamei

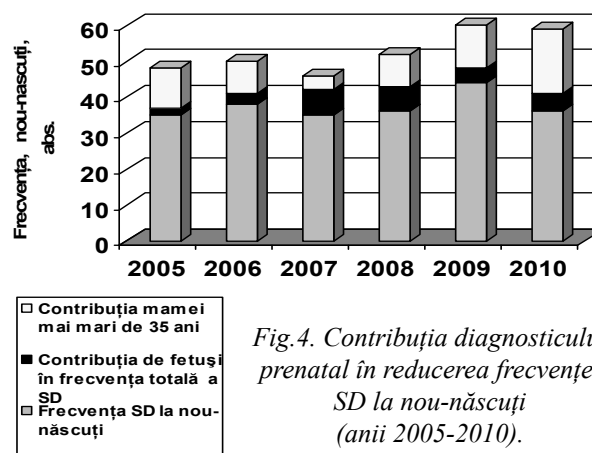


Fig.4. Contribuția diagnosticului prenatal în reducerea frecvenței SD la nou-născuți (anii 2005-2010).

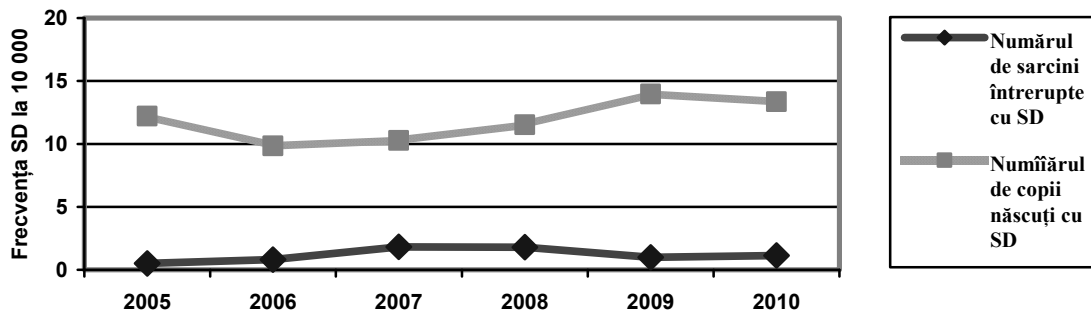


Fig.5. Dinamica frecvenței generale a SD în conformitate cu rezultatele diagnosticului prenatal (anii 2005-2010).

Contribuția diagnosticului citogenetic prenatal în reducerea frecvenței sindromului Down la nou-născuți în Republica Moldova în anii 2005-2010 este prezentată în figura 4. Majoritatea femeilor cu vârsta ce depășește 35 ani nu au fost examinate. Astfel, în anul 2005, 11 femei însărcinate din grupul de risc pe criteriul vârstei nu au fost investigate prin metodele diagnosticului prenatal invaziv, în 2006 – 9 gravide, în 2007 - 4, în 2008 – 9. În anii 2009 și 2010 acești indicatori au constituit 13 și 18 femei. Diagnosticul prenatal al SD în toate cazurile ar fi permis depistarea în anii 2005-2010 a 64 cazuri de trisomie 21, care ar fi constituit 21% din numărul total de gravidități cu SD.

Rezultatele cercetării noastre demonstrează că eficacitatea diagnosticului citogenetic prenatal și frecvența SD în populația Republicii Moldova se găsește într-o corelație invers proporțională: cu cât mai multe cazuri de SD sunt diagnosticate prenatal cu atât mai mică este frecvența copiilor născuți cu patologii cromozomiale (fig.5). Aproape toate graviditățile cu aberații cromozomiale la făt se întrerup la dorința soților, și contribuie la micșorarea mortalității infantile și invalidității la copii în Republica Moldova.

Așa, în anul 2005 au fost diagnosticate 2 cazuri de SD (0,6% din toate cazurile de diagnostic prenatal), în anul 2006 - 3 (0,8% din toate cazurile examinate), în anii 2007, 2008 SD a fost diagnosticat la 7 feteți anual, ceea ce a constituit 1,7% de femei examinate în anul 2007 și 1,5% în anul 2008. În anul 2009 SD a fost diagnosticat în 4 cazuri (la 1,1% de femei diagnosticate prenatal). În anul 2010 prin intermediul diagnosticului citogenetic prenatal au fost diagnosticate 5 cazuri de SD, ceea ce a constituit 1,2% din toate femeile examinate, cu toate acestea numărul gravidelor, cărora anual li se efectua diagnosticul prenatal constituia aproximativ 400 și varia de la 377 în 2005 la 466 în anul 2008. Toate aceste gravidități erau întrerupte la dorința cuplului. Analiza sugerează necesitatea unei selecții mai minuțioase a pacienților pentru diagnosticul citogenetic prenatal. Perfecționarea metodelor diagnosticului prenatal neinvaziv: screeningul ecografic în trimestrele I și al II-lea de sarcină, ar permite modificarea contingentului pacienților examinate în vederea majorării frecvenței de-

pistării SD la feteți și micșorarea SD la nou-născuți.

Prin urmare, efectuând screeningul genetic prenatal la toate gravidele cu vârsta peste 35 de ani am putea majora eficacitatea diagnosticării prenatale a SD cu 21,0%, ceea ce ar constitui 30,2%.

În mod deosebit trebuie de menționat despre screeningul femeilor cu vârsta sub 35 ani. În cercetarea noastră, mamele care au născut copii cu SD, din această categorie de vârstă, au constituit majoritatea – 77,0 %. De aceea, în acest grup este necesar utilizarea pe scară largă a diagnosticului prenatal neinvaziv (examenul ecografic și screeningul biochimic al markerilor proteici din serul gravidelor), pentru a identifica femeile din grupul de risc crescut de naștere a copiilor cu SD.

Este binecunoscut faptul că starea de purtător a mutațiilor cromozomiale echilibrate la viitorii părinți trebuie privită întotdeauna ca indicație absolută pentru diagnosticul prenatal al SD. Frecvența nașterii copiilor cu forma translocațională a SD în perioada anilor 2005-2010 a constituit 6,1%. Acoperirea cu diagnostic prenatal citogenetic a tuturor femeilor din acest grup ar fi majorat eficacitatea diagnosticului prenatal al SD cu 4-5% anual.

În acest context, crește rolul consultului medico-genetic. În fiecare caz de naștere a unui copil cu SD, forma translocațională este necesară efectuarea investigației citogenetice a părinților acestor copii, pentru constatarea rearanjamentelor translocaționale a cromozomilor în cariotip.

Interpretarea ulterioară a rezultatelor investigațiilor cu consultul medico-genetic repetat va permite familiei să ia o decizie cu privire la nașterea următorului copil numai sub controlul diagnosticului citogenetic prenatal.

Concluzii:

- Frecvența nașterii copiilor cu SD în anii 2005-2010 a fost de 1:840 (11,9/10 000) nou-născuți. Fără aplicarea metodelor diagnosticului citogenetic prenatal frecvența SD la populația Republicii Moldova ar fi trebuit să fie de 1:763 (13,1/10 000) nou-născuți.

- Diagnosticului citogenetic prenatal este cea mai efektivă metodă de profilaxie a sindromului

Down. Folosirea metodei amniocentezei cu studiul cariotipului fetal ne-a permis să preîntâmpinăm nașterea a 28 de copii cu SD și să micșorăm frecvența bolii până la 9,2% în perioada examinată.

- Eficacitatea diagnosticului citogenetic prenatal și frecvența SD la populația RM se găsesc într-o corelație invers proporțională: cu cât mai multe cazuri de SD sunt diagnosticate prenatal, cu atât mai mic este numărul copiilor născuți cu această patologie cromozomială.

- Este necesară selectarea mai minuțioasă a pacientelor pentru diagnosticul prenatal invaziv al SD în baza rezultatelor screeningului total ecografic și biochimic efectuat la toate femeile în populație și majorarea eficacității consultului medico-genetic prenatal.

- Includerea obligatorie a tuturor femeilor cu vârsta de peste 35 ani (+21%) și a celor care au copii cu sindromul Down, forma translocațională (+4-5%) în programul screeningului prenatal ar face posibilă majorarea eficacității diagnosticului citogenetic prenatal cu 25-26%.

Bibliografie

1. Aitken D.A., Crossley J.A., Spencer K. Prenatal screening for neural tube defects and aneuploidy // Principles and Practice of Medical Genetics. Ed. D.L. Romain, J.M. Connor, R.E. Pyeritz, B.R. Korf, 4-th E, Churchill Livingstone, London, Edinburgh, 2002, p. 763-1401.

2. ACOG Committee on Practice Bulletins / ACOG

Practice Bulletin No. 77: Screening for fetal chromosomal abnormalities // Obstet Gynecol 2007, 109(1):217-228.

3. Barbova N.I., Sprincean M., Halabudenco E.A. et al. The effectiveness of prenatal cytogenetic diagnosis of Down syndrom in the Republic of Moldova. //European Journal of Human Genetics, 2011. European Human Genetics Conferens 2011. May 28-31, 2011, Amsterdam, The Netderlands, p.176.

4. Bennett R.L. The practical guide to the genetic family history .Wiley-Liss, NY, 1999.

5. Bubb J.A., Matthews A.L. What's new in prenatal screening and diagnosis? // Prim Care 2004, 31(3):561-582.

6. EUROCAT Website Database: <http://www.eurocat-network.eu/ACCESSPREVALENCEDATA/PrevalenceTables> (data uploaded 03/04/2012)

7. Manual «Malformațiile congenitale» / colectiv de aut.: Stratulat Petru, Moșin Veaceslav, Strătîla Mihai et al.; elab.sub red. Petru Stratulat, Stratîla Mihai.- Ch.: „ELAN POLIGRAF” SRL, 2011, p.8-10, 17, 43-58.

8. Orphanet – bază de date pentru boli genetice: <http://orphanet.infobiogen.fr>

9. Pop George Victor. Teză de doctorat. Rezumat. Probleme actuale ale diagnosticului prenatal al sindroamelor cromosomiale. Cluj-Napoca. 2009. 24 p.

10. Мамед-заде Г.Т. Медико-социальные аспекты формирования хромосомных болезней плода и их профилактика (на примере Синдрома Дауна).// Фундаментальные исследования. 2011. № 2 , С. 106-111

Recepționat 05.10.2012

© Natalia Mocanu, Victoria Sacară, T. Todorov, St. Groppa

Natalia Mocanu, Victoria Sacară, T. Todorov, St. Groppa CERCETAREA LEGĂTURII HIPOCERULOPLASMINEMIEI CU MUTAȚIILE ÎN GENA ATP7B

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, Chișinău, Moldova
(vicedirector- conf.universitar, dr. med. M. Stratîlă)

SUMMARY

INVESTIGATION OF RELATIONSHIP BETWEEN HIPOCERULOPLASMINEMIA AND ATP7B GENE MUTATIONS

Key words: WD- Wilson disease, ATP7B gene, ceruloplasmin.

Serum ceruloplasmin is usually deficient in WD, an autosomal recessive disorder of copper transport caused by a defect in the ATP7B gene and associated with hepatic, neurological and psychiatric symptoms. The diagnosis of WD is usually established using clinical signs and biochemical tests; however, the most sensitive and specific test is the detection of ATP7B gene mutations.

The aim of the study was to evaluate the relationship between hypoceruloplasminemia with clinical manifestations of WD and type of ATP7B gene mutations in Moldovan patients.

Material and methods: We analyzed 40 Moldovan patients with WD. Clinical feature, serum ceruloplasmin (CP), total serum copper, and ATP7B gene sequence were investigated. The diagnosis was established in any patients with

unexplained liver disease along with neurological or neuropsychiatric disorder, presenting of Kayser-Fleischer ring, low serum ceruloplasmin level, the amount of copper excreted in the urine in a 24-hour period.

Results: At 13 (32,5 %) of patients the mutation was not found, but ceruloplasmin level was low. At three patients from this group the main clinical neurological manifestations was tremor and bradykinesia, at other 10 patients the main and initial neurological symptoms was tremor. Three patients was with KF ring and low serum ceruloplasmin level.

Conclusions: The presence of neurological symptoms characteristics for WD and decreased serum CP is not sufficient for diagnosis of WD. Hypoceruloplasminemia-related movement disorder without KF rings, which exhibits mild low serum CP, a long-term stability of disease course, and no hepatic lesion is characteristic for our patients.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ СВЯЗИ МЕЖДУ ГИПОЦЕРУЛОПЛАЗМИНЕМИЕЙ И МУТАЦИЯМИ В ГЕНЕ АТР7В.

Ключевые слова: БВ - болезнь Вильсона, ген АТР7В, церулоплазмин.

Церулоплазмин участвует в гомеостазе меди и железа в организме. При генетически обусловленном дефекте АТР7В, медь-транспортной АТР-азы в результате нарушений обмена меди в печени, связанных со снижением синтеза ферментативно активного церулоплазмينا и выведения меди с желчью развивается болезнь Вильсона (БВ), которая представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, проявляющееся преимущественно в молодом возрасте и характеризующееся избыточным накоплением меди в организме.

Цель данного исследования - определение взаимосвязи между гипоцерулоплазминемией клинически схожей с БВ и мутациями в гене АТР7В.

Материал и методы: Обследовано 40 пациентов с болезнью Вильсона. Диагностика заболевания основывалась на клиническом осмотре, биохимических исследованиях, генетическом тестировании. Диагноз был установлен всем пациентам с необъяснимым поражением печени наряду с неврологической симптоматикой и нейropsychическими нарушениями, присутствием кольца Кайзера-Флейшера, низким уровнем сывороточного церулоплазмينا, повышенным уровнем экскреции меди с мочой в течение 24 часов. Было проведено прямое секвенирование 21 экзона гена АТР7В.

Результаты: У 13 (32,5 %) пациентов, которые клинически были схожи с БВ и в лабораторных показателях присутствовал низкий уровень церулоплазмينا, мутации не было обнаружено. При этом у троих из них было найдено кольцо Кайзера-Флейшера. В клинике у всех пациентов основной клинический симптом был тремор.

Выводы: Нами было замечено, что низкий уровень церулоплазмينا и присутствие симптоматики схожей с БВ при отсутствии мутаций не всегда подтверждает наличие болезни, при этом отсутствие мутаций не исключает БВ. При этом гипоцерулоплазминемия, как временная, отдельно предложенная нозология [18] протекающая клинически как БВ, характеризующаяся длительным стабильным течением заболевания и отсутствием печеночных изменений имеет место быть у наших пациентов.

Introducere

Ceruloplasmina (CP) participă în schimbul cuprului și fierului în organism. Activitatea funcțională a ceruloplasminei se determină prin prezența ionilor de cupru, care pătrund în molecula lui în procesul biosintezei în rețeaua trans-Goldji a hepatocitelor în prezența АТР-azei transportătoare de cupru, АТР7В [1, 2]. La dereglarea totală sau parțială a funcției АТР7В, care este legată cu mutația sau deleția în gena АТР7В pe ambii cromozomi se dezvoltă BW. În procesul dat se dereglează eliminarea cuprului cu bila cu participarea АТР7В și ceruloplasminei [3-5], ca urmare acest microelement se acumulează în cantități considerabile în ficat și în zonele specifice ale creierului. Bolile neurologice cunoscute asociate cu descreșterea ceruloplasminei includ boala Wilson (BW), aceruloplasminemia ereditară (AE), boala Menkes (BM), mielopatia cuprum deficitară (MCD) [6-10]. AE este o patologie rară legată cu mutația genei ce codează apoceruloplasmina și e situată pe cromozomul 3q23-q25 [11, 12].

Se diagnostichează prin lipsa CP serice, iar manifestările clinice sunt neurodegenerarea, degenerarea retinei și diabetul zaharat [12]. BM este o boală asociată cu deficiența cuprului legată cu mutația în gena АТР7А ce împiedică participarea cuprului în calitate de cofactor al enzimelor, așa ca citocromoxidaza mitocondrială, superoxid dismutaza, dopamin beta-hidroxi-laza și tirozinaza [13-14]. BM afectează nou-născuți și sugari și se diagnostichează datorită dereglărilor clinice așa ca părul creț, anemia severă, ataxia, retardul mental, crize convulsive [14]. MCD este o boală neurologică asociată cu deficiența secundară a cuprului, clinic, se manifestă prin ataxia senzorială, spasticitatea membrilor inferioare și parestezia sacrală [10].

Mulți cercetători raportează că este foarte ușor de stabilit diagnosticul BW cu simptomatologia neurologică, nivelul jos al CP serice, cu prezența inelului corneal Kayser-Fleischer (inelul KF). Într-adevăr lipsa inelului KF complică stabilirea diagnosticului BW [15-17]. Lirong și colab. [18] au descris altă stare, pe

care au numit-o hipoceruloplasminemie-dereglarea motilității fără prezența inelului KF, asociată cu nivelul jos al CP serice. Decurgerea bolii a fost stabilă și de lungă durată.

Scopul lucrării noastre a fost cercetarea legăturii între hipoceruloplasminemia clinic asemănătoare cu BW cu mutațiile în gena ATP7B.

Material și metode: Studiul a inclus 40 de pacienți, care au fost urmăriți pentru o perioadă medie de timp $68,9 \pm 5,6$ luni, din 39 familii independente și au fost supravegheați la Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM) în perioada 2004-2011 (7 ani).

Studiul a fost aprobat de Comitetul Etic al CNSRGM și Comitetului Republican Etic (Ministerul Sănătății) și Consimțământul informat pentru includerea în studiu a fost obținut de la toți pacienții sau părinții lor.

Pentru fiecare familie a fost colectat istoricul medical și genealogic complet cu analiza tuturor membrilor, inclusiv cei bolnavi.

Screeningul membrilor familiei suspectați de BW a fost interpretat luând în considerare anamnezicul clinico-genealogic, examenul neurologic, nivelul ceruloplasminei în ser, testele funcționale hepatice, examinarea în lampa de lumină pentru depistarea inelului Kayser-Fleischer (KF), ultrasonografia abdominală și rezonanța magnetică nucleară (RMN).

Diagnosticul de BW a fost stabilit în prezența următoarelor criterii: 1. prezența manifestărilor neurologice sau hepatice: boală hepatică inexplicabilă împreună cu tulburări neurologice sau neuropsihiatrice; 2. prezența inelului Kayser-Fleischer (KF); 3. nivelul scăzut al ceruloplasminei serice (< 20 mg %), 4. mărirea excreției cuprului în urină într-o perioadă de 24 de ore (mai mult de $100 \mu\text{g}/24$ ore sau mai mult de $1600 \mu\text{g}/24$ ore după testul de provocare cu D-PCA) și anemie hemolitică Coomb's negativă este considerată ca un criteriu suplimentar (conform lui Roberts și Schilsky, 2008) [21]. Din păcate, biopsie hepatică în acest studiu nu a fost efectuată.

Implicarea hepatică s-a constatat pe baza evaluării clinice, testelor funcționale hepatice, ultrasonografiei. Implicarea neuropsihiatrică s-a bazat pe evaluarea clinică și RMN în cazuri individuale.

ADN-ul genomic a fost extras din sângele venos colectat în etilendiamintetraacetat (EDTA), folosind metodele standard. Secvențierea directă a produselor reacției de polimerizare în lanț (PCR) s-a efectuat folosind secvențierea în ciclu cu vopsea fluorescentă într-un secvențiator automat (Applied Biosystems, Germania). ADN la 100 persoane sănătoase a fost folosită ca grupa de control.

La o grupă de pacienți (13 persoane) cu istorie medicală de BW și nivelul jos al ceruloplasminei serice, la care mutațiile în gena ATP7B nu au fost depistate, au fost detaliat studiate rezultatele analizelor de la-

borator, examinării cu lampa de lumină, rezultatele ultrasonografiei organelor abdominale și tomografiei computerizate (TC) sau rezonanței magnetice nucleare (RMN).

Rezultate: Noi am analizat repartizarea pacienților cu BW în funcție de vârsta de debut, grup etnic, sex, manifestări clinice, prezența inelului Kayser-Fleischer și tipul de mutație (tabelul 1). Un interes major au prezentat pacienții la care mutația nu a fost depistată.

Nivelul CP serice a fost < 20 mg/dl ($M=13,8 \pm 1,4$ mg/dl) la 34 pacienți (85%). Excreția majorată a cuprului cu urina a fost prezentă la 28/40 de pacienți (70%) ($M=242,89 \pm 14,7$ mg/24h), inelul KF a fost detectat în 17 (42,5%) cazuri.

La 13 (32,5 %) pacienți din numărul total mutația nu a fost depistată. Dintre ei au fost 4 (30,8%) femei și 9 (69,2%) bărbați. Vârsta medie 17,1 ani (9-34 ani). Durata bolii de la 1 an până la 6 ani. La trei pacienți din grupa dată manifestările clinice neurologice principale au fost bradikinezia și tremorul, la restul 10 simptomul principal și inițial al bolii a fost tremorul. Un interes major prezintă pacienții la care a fost depistat inelul KF-3 persoane și nivelul CP a fost scăzut considerabil.

Un bărbat cu vârsta 32 de ani a avut următoarele semne clinice ale bolii: *sindrom neurologic* cu tremor al membrelor inferioare, tremor al capului, care se intensifică după un efort fizic moderat, vorbire lentă și sacadată, afectarea scrisului, mers dificil și lent, periodic hipersalivație, ce alternează cu uscăciune în cavitatea bucală și cefalee difuză; *sindrom asteno-vegetativ* cu slăbiciune generală moderată, vertije; sindrom dispeptic cu inapetență, meteorism postprandial, scădere ponderală (15 kg în 4 ani), senzația de greutate în hipocondrul drept; *sindrom hemoragic* gingivoragii periodice, epistaxis; *sindrom dolor* cu senzația de greutate în hipocondrul drept.

Pacientul dat a avut ciroză hepatică, forma activă. Hipertensiune portală. Stare după înlăturarea splinei. Insuficiență hepato-celulară. Colecistită cronică calculoasă. Pielonefrită cronică. Analizele generale au arătat anemie ușoară (Hb 116 g/l) cu VSH 24 mm/oră. Biochimic: se determină creșterea transaminazelor: ALAT-51,5 u/l, ASAT-66 u/l; bilirubinei directe-7,9 mkmol/l; proba cu timol-14,2 un.; majorarea a-amilazei-49,7 u/l, lipazei-270 u/l; creșterea fosfatazei alcaline-361 u/l. Dozările ceruloplasminei, Cu seric și Cu în urină sunt prezentate în tabelul 2.

La ultrasonografia organelor interne în dinamică: din 1998 hepatomegalie cu ecogenitate sporită. Hipertensiune portală gr. II (dilatarea venei portă-1,4 cm; dilatarea venei splenice-1,0 cm). Prezența calculilor biliari mobili cu dimensiunea de 0,8 cm, care la USG din 30.07.2004 și 22.01.2005 nu se vizualizează. La USG din 30.07.2004 – prezența lichidului liber în abdomen în cantități mari și de la 22.01.2005-în cantități

Manifestarea clinică și identificarea mutațiilor

No	Sex	Vârsta de debut	Naționalitatea	Manifestările clinice	Inelul Kayzer-Fleischer	Prima mutație	A doua mutație
1	M	20	găgăuz	N	-	NI	NI
2	M	25	moldovan	H+N	+	NI	NI
3	F	13	moldovan	H+N	-	NI	NI
4	M	12	moldovan	H+N	+	NI	NI
5	M	16	moldovan	N	-	NI	NI
6	M	12	moldovan	N	-	NI	NI
7	F	9	moldovan	H+N	-	NI	NI
8	F	15	moldovan	H+N	-	NI	NI
9	M	34	moldovan	N	+	NI	NI
10	F	24	moldovan	N	-	NI	NI
11	M	16	moldovan	H+N	-	NI	NI
12	M	17	moldovan	H+N	-	NI	NI
13	M	9	moldovan	H+N	-	NI	NI

Abrevieri: H-hepatică, N-neurologică, H+N-hepatică+neurologică, NI-neidentificată;

moderate. Scintigrafia ficatului (09.12.1996): hepatosplenomegalie cu hipersplenism; Scintigrafia ficatului (22.03.2003): Imaginea ficatului cu formă modificată, contururi neregulate. Lobul drept micșorat în dimensiuni. Acumularea RF în lobul drept moderat intensivă, în lobul stâng – intensivă. RMN – cerebral (13.10.1999) atestă întărirea semnaltății RM a nucleilor bazali, n. Caudatus, n. Lenticularis și a talamusului, prezentând granulozitatea imaginilor acestor structuri.

Tabelul 2.

Ceruleplasma, Cu seric și Cu în urină în dinamică

Data	Ceruleplasma (Normal 300-380 mg/l)	Cu seric (Normal 11-22 mcmol/l)	Cu în urină (Normal 0,24-0,98 mcmol/l)
Ianuarie 2000	170,6 mg/l	27,0 mcmol/l	5,4 mcmol/l
Noiembrie 2002	125,4 mg/l	17,4 mcmol/l	6,7 mcmol/l
Martie 2003	149,4 mg/l	2,41 mcmol/l	5,6 mcmol/l
Aprilie 2003	164,1 mg/l	4,32 mcmol/l	2,68 mcmol/l
Ianuarie 2005	156,7 mg/l	5,37 mcmol/l	2,35 mcmol/l

După consultația oftalmologului: spasm al acomodației, îngustarea corneei și prezența inelului KF.

La un bărbat în vîrsta de 37 de ani pentru prima dată a fost diagnosticată BW. Diagnosticul a fost stabilit pe baza semnelor clinice, schimbărilor specifice de laborator, inclusiv prezența inelului KF. Al treilea pacient cu schimbări asemănătoare a fost un bărbat în vîrsta de 22 de ani, la care în afară de cele enumerate mai sus au fost prezente crize epileptice secundare (posttraumatice) tonico-clonice generalizate de frecvență moderată. La toți acești pacienți noi am stabilit

diagnosticul BW în concordanță cu criteriile (conform lui Roberts și Schilsky, 2008) [21] fără prezența mutațiilor.

La restul 10 pacienți, la care mutația nu a fost depistată, în clinică predominau schimbările neurologice: tremor, dizartria, distonia, mai puțin frecvent parkinsonism. Alte schimbări neurologice, cum sunt koreea, atetoză, mioclonus, ataxia, semne piramidale, hipersalivație și diferite dereglări motorii au apărut pe parcursul bolii. Schimbările hepatice au variat de la modificările neînsemnate ale probelor hepatice (4 pacienți), până la hepatomegalie moderată și schimbarea ecogenității și omogenității structurii ficatului (6 pacienți). Absolut la toți pacienți a fost depistat nivelul scăzut al CP în sânge, lipsa inelului KF și după tratamentul de probă cu D-penicilamină a fost observată majorarea eliminării cuprului cu urina. Luând în considerare că acest grup nu a întrunit criteriile suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BW, noi am repartizat acești pacienți în grupul de suspecți. Dar la tratamentul de probă cu D-penicilamină a fost observată majorarea eliminării cuprului cu urina și ameliorarea tabloului clinic.

Discuții: Manifestările clinice ale BW sunt foarte variabile și stabilirea diagnosticului în copilărie este foarte dificilă [19,20]. Stabilirea diagnosticului corect și la timp reprezintă problema principală pentru clinicieni.

Conform lui Roberts și Schilsky, 2008 [21] pentru stabilirea diagnosticului de BW sunt necesare următoarele criterii: 1. prezența manifestărilor neurologice sau hepatice: boală hepatică inexplicabilă împreună cu tulburări neurologice sau neuropsihiatrice; 2. prezența inelului Kayser-Fleischer (KF); 3. nivelul scăzut al ceruleplasminei serice (< 20 mg %), 4. mărirea excreției cuprului în urină într-o perioadă de 24

de ore (mai mult de 100 µg/24 ore sau mai mult de 1600 µg/24 ore după testul de provocare cu D-PCA) și anemia hemolitică Coomb's negativă este considerată ca un criteriu suplimentar. Datele noastre au arătat că la 32,5% pacienți, la care diagnosticul molecular-genetic nu a evidențiat nici o mutație au fost prezente schimbările clinice, caracteristice pentru BW, nivelul jos al CP serice, excreția majorată a cuprului în urină, dar la 3 din ei a fost prezent și inelul KF, ce ne permite stabilirea diagnosticului și fără depistarea mutațiilor.

Schimbările considerabile ale CP sunt caracteristice pentru toate formele BW. Dar ele sunt caracteristice și pentru oameni sănătoși și pentru cei bolnavi cu diferite alte patologii neurologice. Încercări de a folosi indicii schimbului cuprului, mai ales CP, pentru aprecierea bazei genetice a polimorfismului clinic al BW au fost făcute de mai multe ori. Analiza particularităților clinice, originii etnice a părinților bolnavilor cu BW și concentrației CP serice la heterozigoți a permis lui Cox și colab. [22] se evidențiază trei tipuri genetice ale bolii, determinate de diferite alele ale BW; unul din tipurile date (cu debutul în timpul pubertății și dinamica gravă) s-a caracterizat prin deficitul sever al CP la bolnavi în timp ce la unul din părinți nivelul proteinei a fost scăzut moderat. S-a lansat ipoteza despre legătura între insuficiența funcțională probabilă a CP la bolnavi legată de schimbarea structurii lui primare și a formei decurgerii clinice a bolii. Noi nu am reușit să constatăm o corelație directă între forma clinică a bolii și nivelul CP serice, și n-am depistat mutații. În cazul dat probabil este necesar de menționat mai multe forme clinice ale maladiei. Konovalov a considerat că evidențierea tipurilor neurologice ale bolii este convențională, dar au importanța clinică, din motivul că fiecare tip anatomo-clinic își are particularitățile decurgerii bolii și evident prognosticului [24]. Mulți ani la rând au fost depuse eforturi pentru a descrie situația dată, dar fără un rezultat evident. Ultima cercetare savanților din China [18] a încercat să evalueze mai detaliat acest grup de pacienți.

Lirong [18] a prezentat 24 cazuri de pacienți cu simptomele neurologice specifice și descreșterea CP serice nu au fost diagnosticate ca BW. În supravegherea lor s-au aflat pacienți cu dereglări motorii, care au fost acompaniate cu descreșterea CP, descreșterea cuprului total în ser, creșterea cuprului liber și creșterea cuprului în urină. Acești pacienți nu au avut inelul KF, disfuncție hepatică și renală. Ei au numit așa o stare hipoceruloplasminemie – dereglări motorii specifice fără inelul KF și mutații în gena ATP7B. Dar hipoceruloplasminemia a fost tratată ca dereglarea motorie fără prezența inelului KF cu nivelul scăzut al CP serice și decurgerea bolii a fost stabilă și de lungă durată. Această cohortă de pacienți nu a corespuns după criteriile diagnostice nici diagnosticului de AE, BM, MCD, BW. Noi am comparat rezultatele noastre cu alte investigații din China, care au arătat că la 8,1% de

pacienți cu dereglări motorii idiopatice cu nivelul scăzut al CP serice a fost stabilit diagnosticul de Hipoceruloplasminemie cu dereglări motorii. În acest studiu la toți pacienții care au unit următoarele criterii a fost stabilit diagnosticul dat: (i) lipsa inelului KF; (ii) investigațiile de laborator au exclus disfuncția hepatică, dereglările renale, patologia glandei tiroide și paratiroide, anemia, malnutriția severă și hipoproteinemia; (iii) RMN cerebrală nu a arătat schimbări evidente în ganglionii bazali și cerebel; (iv) la toți pacienții a fost exclusă BM, AE, MCD [18].

Pentru stabiliți este sau nu această patologie BW sau o altă patologie genetic heterogenă cu dereglarea schimbului de cupru, acești pacienți necesită biopsia ficatului. La 13 pacienți (32,5%) noi nu am depistat mutația. La 3 din ei au fost prezente schimbările hepatice pronunțate și deficitul neurologic sever, excreția majorată a cuprului cu urina și nivelul jos al CP serice și prezența inelului KF. Șapte pacienți au prezentat dereglări motorii fără inelul KF, disfuncție hepatică, dereglări renale, și au fost acompaniate cu descreșterea CP în ser, cuprului total în ser, creșterea cuprului în urină și stabilitatea de lungă durată în decurgerea bolii.

Concluzii:

Analizând rezultatele noastre comparativ cu alte cercetări în domeniu, noi putem să facem următoarele concluzii: Prezența la pacienți a manifestărilor clinice specifice BW și nivelului scăzut de CP în serum sanguin nu reprezintă argumente suficiente pentru stabilirea diagnosticului de BW. Însă, lipsa mutațiilor în gena ATP7B la pacienții cu simptome clinice specifice, prezența inelului KF și cantitatea joasă a CP serice nu exclud prezența BW.

Bibliografie

- 1. Tanzi R. E., Petrukhin K., Chernov I.** Et al. // *Nature Genetics*. 1993. V. 5 P.344-350.
- 2. Chowrimootoo G. F. E., Ahmed H. A., Sezmour C. A.** // *Biochem. J.* 1996. V. 315. P. 851-855.
- 3. Davis W., Chowrimootoo G. F. E., Sezmour C. A.** // *Eur. J. Clin. Invest.* 1996. V. 26. P. 893-901.
- 4. Izengar V., Brewer G. J., Dick R. D., Chung O. Z.** // *J. Lab. Clin. Med.* 1988. V. III. P. 267-274.
- 5. Gordon R. Thomas, John R. Forbes, Eve A. Roberts, John M. Walshe and Diane W. Cox:** The Wilson disease gene: spectrum of mutations and their consequences. *Nature Genetics*. Volume 9,1995;210-217. *Bull P.C.*, Thomas G. R., Rommens J. M. et al.// *Nature Genetics*. 1993. V. 5. P. 327-337.
- 6. Scheinberg IH, Gitlin D.** Deficiency of ceruloplasmin in patients with hepatolenticular degeneration. *Science* 1952; 116: 484-485.
- 7. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM,** et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993; 5: 327-337.

8. Logan JI, Harveyson KB, Wisdom GB, et al. Hereditary ceruloplasmin deficiency, dementia and diabetes mellitus. *QJ Med* 1994; 87: 663-670.
9. Schmidt CJ, Hamer DH, McBride OW. Chromosomal location of human metallothionein genes: implications for Menkes' disease. *Science* 1984; 224: 1104-1106.
10. Kumar N, Gross JB, Ahlskog JE. Copper deficiency myelopathy produces a clinical picture like subacute combined degeneration. *Neurology* 2004; 63: 33-39.
11. Xu X, Pin S, Gathinji M, et al. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1012: 299-305.
12. Harris ZL, Klomp LWJ, Gitlin JD. Aceruloplasminemia: an inherited neurodegenerative disease with impairment of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 1998; 67 (suppl): 972S-977S.
13. Barnes N, Tsivkovskii R, Tsivkovskaia N, et al. The copper-transporting ATPases, Menkes and Wilson disease proteins, have distinct roles in adult and developing cerebellum. *J Biol Chem* 2005; 280: 9640-9645.
14. Schlieff ML, West T, Craig AM, et al. Role of the Menkes copper-transporting ATPase in NMDA receptor-mediated neuronal toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 14919-14924.
15. Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine* 1992; 71:139-164.
16. Ala AP, Walker AP, Ashkan K, Dooley JS, Schilsky ML. Wilson's disease. *Lancet* 2007; 369:397-408.
17. Walshe, J.M. and M. Yealland. 1992. Wilson's disease: the problem of delayed diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55:692-696.
18. J. Lirong, J. Jianjun, Z. Hua, F. Guoqiang, Z. Zuhao et al. Hipoceruloplasminemia-related movement disorder without Kayser-Fleischer rings is different from Wilson disease and not involved in ATP7B mutation. *European Journal of Neurology* 2009, 16: 1130-1137.
19. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mielivergani G: Wilson's disease in children: 37-year experience and revised king's score for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005, 11:441-448.
20. Gustincich S, Manfoletti G, Del Sal G, Schneider C, Carninci P. A last method for high-quality genomic DNA extraction from whole human blood. *Biotechniques* 1991; 11:298-300, 302.
21. Eve A. Roberts and Michael L. Schilsky. Diagnosis and Treatment of Wilson Disease: An Update. *AASLD Practice guidelines. Hepatol* 2008, Vol. 47, No. 6: 20082089-2111.
22. Cox D. W., Fraser F. C., Sass-Kortsak A // *Am. J. Hum. Genet.* 1972. V. 24. P. 646-666.
23. Коновалов Н. В. Гепатоцеребральная дистрофия. М.: Медгиз, 1960.

Receptionat 29.08.2012

© Mariana Sprincean, Natalia Barbova, Elena Halabudenco, Ana Mişina, Tatiana Samoilenco

Mariana Sprincean^{1,2}, Natalia Barbova^{1,2}, Elena Halabudenco¹, Ana Mişina¹, Tatiana Samoilenco¹

**PARTICULARITĂȚILE POLIMORFISMULUI CLINIC ȘI
CITOGENETIC ÎN SINDROMUL TURNER**

¹ Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
^{1,2} Curs Genetică Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

PECULARITIES OF CLINICAL AND CYTOGENETIC POLYMORPHISM IN TURNER SYNDROME

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

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

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

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

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

РЕЗЮМЕ

КЛИНИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СИНДРОМА ТЕРНЕРА

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

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

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

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

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

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

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

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

Majoritatea fetițelor cu sindrom Turner au un prognostic de viață favorabil [5, 7, 11]. Diagnosticarea cât mai timpurie permite o evaluare promptă a tabloului clinic și analiza cariotipului, contribuie la ameliorarea dezvoltării fizice, stării psihoemoționale în perioada de adolescență, previne sau remediază eșecul creșterii, iar consilierea medico-genetică informează, ghidează părinții și familia, soluționează problemele

existente la copiii cu sindromul Turner pentru a face posibilă tratarea adecvată a malformațiilor cardiovasculare și renale [4]. Deși manifestările fenotipice și caracteristicile fizice pot sugera diagnosticul încă din perioada neonatală, circa 60% din fetițele cu sindromul Turner nu sunt diagnosticate în timpul copilăriei precoce [2, 6].

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

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

1. Diagnosticarea cât mai timpurie a subiecților cu sindrom Turner începând cu cele mai precoce perioade ontogenetice de dezvoltare: neonatală, prepubertară și pubertară;
2. Identificarea diversității formelor citogenetice în sindromul Turner și corelațiilor acestora cu manifestările fenotipice;
3. Determinarea incidenței formelor citogenetice în sindromul Turner;
4. Elaborarea algoritmului genetic pentru evaluarea pacientelor cu sindrom Turner în vederea optimizării metodelor de profilaxie și diagnostic genetic.

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

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

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

În timpul consultului medico-genetic al subiecților cu suspjecție la sindrom Turner a fost colectată infor-

mația necesară din datele anamnestice care a permis alcătuirea pedigree-ului, arborelui genealogic al fiecărei familii. În baza datelor anamnestice (anamneza eredocolaterală, obstetricală), datelor de laborator, rezultatelor testelor genetice (analiza citogenetică, cariotiparea și testul Barr) a fost stabilit diagnosticul definitiv la copiii din lotul de studiu.

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

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

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

Vom menționa că metoda citogenetică (cariotiparea) a fost aplicată folosind preparate cromozomiale de metafază ale limfocitelor sângelui periferic în conformitate cu procedura standard și studiul cromozomilor după metoda de bandare G.

Rezultate și discuții:

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

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

Manifestările clinice la subiecții cu sindromul Turner (monosomia X) variază în dependență de perioada de vârstă. Astfel, în perioada neonatală principalele trăsături fenotipice sunt: greutate mică la naștere, gâtul scurt, pterigium colli (excesul de piele pe ceafă), limfedemul sau edemul periferic congenital, anomaliile renale și cardiovasculare. În perioada prepubertară fenotipic se determină hipostatura, faciesul caracteristic, gâtul scurt, uneori cu exces de piele în regiunea gâtului, glandele mamare nedezvoltate cu hipertelorismul mameloanelor, torace lat, cubitus valgus, pro-

bleme comportamentale etc. Iar în perioada pubertară devin tot mai evidente hipostatura, nede dezvoltarea caracterelor sexuale secundare feminine, pubertate

absentă sau incompletă, amenoree primară, obezitate, vulnerabilitate socială, tulburări psihocomportamentale, mai rar dificultăți de învățare etc.

Tabelul 1

Particularitățile polimorfismului clinic în sindromul Turner

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

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

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

Rezultatele investigației celor 68 de copii cu sindromul Turner examinați în cadrul consultului medico-genetic de la CNSRGM sunt redată în tabelul 2. Diagnosticul postnatal al copiilor cu sindromul Turner s-a efectuat în Laboratorul citogenetic al CNSRGM.

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

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

Tabelul 2

Distribuția cazurilor de sindrom Turner diagnosticate în anii 2007 - 2011

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

Din tabelul 2, rezultă că 36 de copii din numărul de 68 diagnosticați cu sindromul Turner, prezentau monosomia X - 45,X. Frecvența variantelor citogenetice

ale sindromului Turner: 1. forma omogenă sau monosomia X - 45, X - 53 % cazuri; 2. forma mozaică – 45,X/46 XX; 45,X/46,XY – 11,8% cazuri; 3. ano-

malii structurale ale cromozomului sexual – 46,XiX, 46,X delX, 46,XdicX, 46,XrX – 17,6 % cazuri; 4. *mozaicism cu anomalii structurale ale cromozomului X* – 46,XX/46XiX/45,X – 2,9% cazuri și alte forme citogenetice - 46,XY – 14,7% cazuri. Astfel, cea mai frecventă formă citogenetică (în mai mult de jumătate din cazuri) revine monosomiei X, determinând o singură linie celulară cu cariotipul 45,XO. Incidența generală a formei mozaice a fost de 14,7%, pentru variantele citogenetice 45,X/46 XX; 45,X/46,XY și 46,XX/46XiX/45,X, determinând cariotipul 45, X, o linie celulară cu monosomie X și una combinată cu cariotip normal 46,XX sau 46,XY (n = 8), și cu o anomalie structurală a cromozomului X - cromozom inelar (n = 2).

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

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

Caz clinic: Copilul M., nou-născut de sex feminin se prezintă cu date de greutate mică la naștere, dismorfism craniofacial, fantele palpebrale antimongoloide, hipertelorism, urechi jos inserate, micrognatie, limfedem în regiunea dorsală a plantelor picioarelor

și mâinilor bilateral, gâtul scurt, pterygium colli (excesul de piele pe ceafă), implantarea joasă a firelor de păr pe ceafă, torace lat, clinodactilia degetului V la mâini bilateral, deformarea pavilioanelor urechilor bilateral, hipertelorismul mameloanelor (ambele mameloane erau înafara liniei mijlocului claviculei).. Analizele generală și biochimică ale sângelui și urinei au fost în limitele normei. Starea generală era satisfăcătoare, fără febră, tuse, refuzul alimentației, tulburări de comportament. Anamneza eredocolaterală neagravată: copilul s-a născut din sarcina I și nașterea I, la termen, din căsătorie nonconsanguină. Greutatea la naștere m = 2300 g, lungimea 46 cm, circumferința craniană – 34 cm. Vârsta mamei la momentul nașterii a fost de 24 de ani. Perioada antenatală și anamneza eredocolaterală neagravate. La examinare copilul era activ, afebril, cu strigăt puternic și avea reflexe neonatale fiziologice puternice. Tegumentele nu erau palide, ictalice sau cianotice. Există un limfedem pe regiunea dorsală a plantei piciorului și mâinilor bilateral și acest edem nu era prezent pe alte părți ale corpului. Examinarea sistemelor cardiovascular, respirator și gastrointestinal au exclus anomaliile de dezvoltare la nivelul acestor sisteme. Copilul a fost internat și examinat complex: analiza generală și biochimică a sângelui, a urinei, analizele la complexul TORCH erau în limitele normei. Radiografia cutiei toracice și a craniului nu au determinat nici un fel de anomalități. Examenul ecografic al organelor abdominale era normal, cu excepția faptului că uterul și ovarele nu puteau fi vizualizate. Ecocardiografia era normală. Copilul a fost consultat de genetician și i s-a indicat analiza citogenetică cu studiul cariotipului. Rezultatul acestei examinări a indicat un cariotip anormal cu 45, XO, ceea ce corespunde monosomiei X sau sindromului Turner. Având în vedere manifestările clinice și datele de laborator a fost stabilit, diagnosticul de sindrom Turner. Copilul a fost supravegheat simptomatic și consiliat medico-genetic.



Particularitățile polimorfismului clinic în perioada pubertară. Manifestările clinice la fetițele cu sindrom Turner în perioada pubertară se caracterizează prin hipostatură, nedeveloparea glandelor mamare, hipertelorismul mameloanelor, pubertate întârziată, sterilitate, amenoree primară, limfedeme congenitale la nivelul mâinilor și picioarelor; disgenezie gonadică, anomalii renale (rinichi în potcoavă), obezitate, diabet tip I în copilărie și diabet tip II la maturitate, hemoragii gastrointestinale datorate malformațiilor vasculare, malformații cardiovasculare: coarctăție de aortă, bicuspidie de aortă, disecție de aortă la maturi-

tate; hipotiroidism, datorită apariției anticorpilor anti-tiroidieni, modificări de sella turcica (șaua turcească); luxație congenitală de șold; tulburări de vedere, glaucom, cataractă, retinită, discromatopsie; infecții ale urechii (frecvent otită medie), hipoacuzie (surditate); IQ în limite normale, uneori deficiență mentală.

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

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

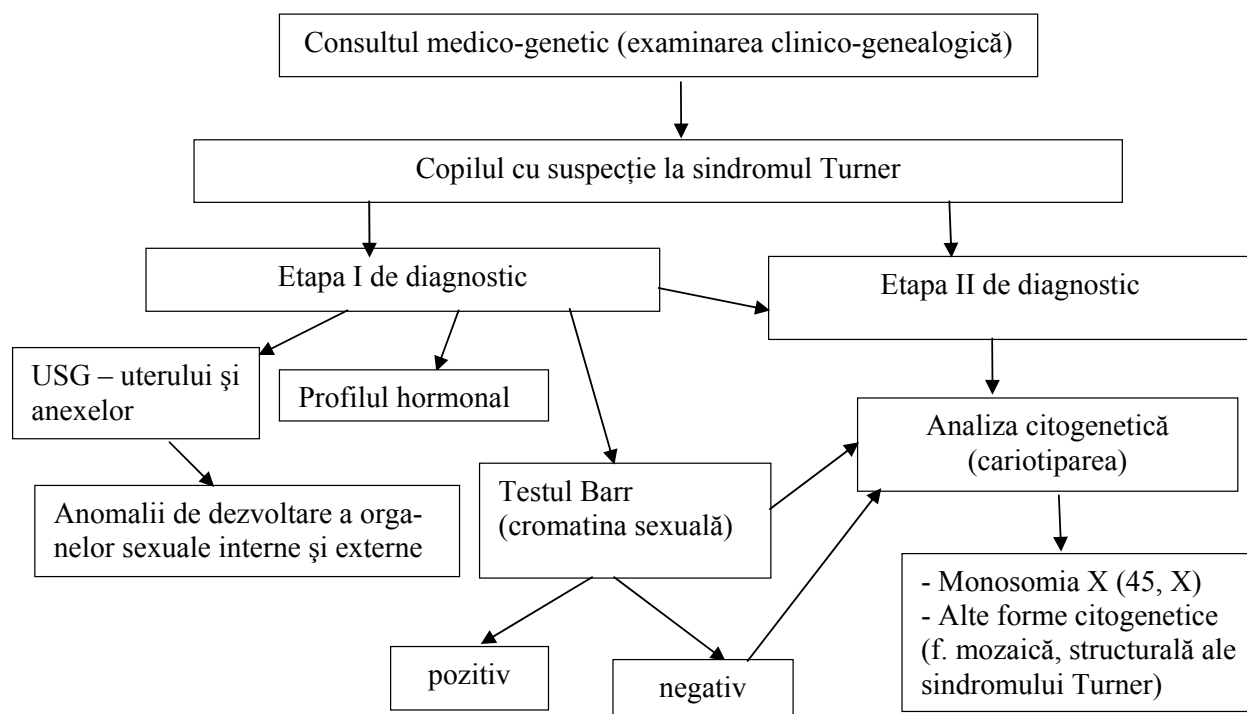


Fig.1. Algoritmul de diagnostic genetic în sindromul Turner

Concluzii:

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

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

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

– 2,9% cazuri și alte forme citogenetice - 46,XY – 14,7% cazuri.

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

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

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

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

deficiență mentală ușoară până la moderată.

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

Anexă

Fișa de evaluare și diagnostic genetic

I. Datele generale ale copilului bolnav

1. Numele, prenumele _____
2. Adresa _____ tel. _____
3. Data nașterii _____
4. Antecedente eredocolaterale și familiale: _____
 - Ocupația, locul de muncă al părinților _____
 - Vârsta părinților _____
 - Componența familiei: tipul de familie (normală, părinți divorțați, frați, surori);
5. Antecedentele eredocolaterale _____
 - Afecțiunile organelor genitale și extragenitale ale mamei înainte de sarcină _____
 - Măsurile de profilaxie primară și secundară _____
 - Administrarea acidului folic _____
 - Istoricul sarcinii și al nașterii _____ (numărul de sarcini, evoluția, infecții urogenitale, iminentă de avort spontan, anomalii fetale)
 - Folosirea medicamentelor în timpul sarcinii _____
 - Complicațiile nașterii _____
 - Dezvoltarea psiho-neurologică (în primul an de viață) _____
 - Atmosfera și climatul educativ _____

II. Date medicale:

- Examenul clinico-genealogic (arborele genealogic) _____
- Fenotipul _____
- Prezența anomaliilor de dezvoltare _____
- Dezvoltarea psihofizică, date somatometrice și starea sănătății mentale: _____
- Statusul neurologic _____

III. Caracteristica psihologică a copilului _____

- Aspecte psihogenetice ale dezvoltării _____

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

- Analiza citogenetică (cariotipul) _____

IV. Descrierea anomaliei de dezvoltare (detaliată după caz)

V. Diagnostic (fotografie medicală) _____

VI. Sfat genetic _____
Perspective de dezvoltare _____

VII. Concluzii _____

VIII. Recomandări medico-genetice și psihocorecționale _____

Bibliografie

1. **Abir R.** Turner's syndrome and fertility: current status and possible putative prospects / R.Abir, B.Fisch, R.Nahum et al. // Hum. Reprod. Update. -2001. Vol.7, № 6-P.603 - 610.
2. **Collaer M.L.** Cognitive and Behavioral Characteristics of Turner Syndrome: exploring a Role for Ovarian Hormones in Female Sexual Differentiation / M.L.Collaer, M.E.Geffher, F.R.Kaufman et al. // Horm. Behav. 2002. - Vol.41, №2 - P.139 - 155.
3. **Guarneri M.P.** Turner's syndrome / M.P.Guarneri, S.A.Abusrewil, S.Bernasconi et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2001. - №14, suppl. 2- P.959 965.
4. **Ogata T.** Turner syndrome1 and Xp deletions: clinical and molecular studies in 47 patients / T.Ogata, K.Muroya, N.Matsuo et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. -2001. Vol.86, № 11. - P. 5498 - 5508.
5. **Partsch C.J.** Screening for Turner's syndrome by chromosome analysis of all girls with short stature / C.J.Partsch, U.Raffenberg, W.G.Sippell // J. Pediatr. 2002. - Vol. 140, №1.p. 140.
6. **Ross J.L.** The Turner syndrome-associated neurocognitive phenotype maps to distal Xp / J.L.Ross, D.Roeltgen, H.Kushner et al. // Am. J. Hum. Genet. 2000. - Vol.67, № 3. - P. 672 - 681.
7. **Ross J.L.** Persistent cognitive deficits in adult women with Turner syndrome / J.L.Ross, G.A.Stefanatos, H.Kushner et al. // Neurology. -2002. Vol.58, № 2. - P.218-225.
8. **Schwack M.** Turner's syndrome (monosomy) and pregnancy M.Schwack, A.E.Schindler // Zentralbl. Gynakol. 2000. - Vol.122, № 2. -P. 103- 105.
9. **Torre R.** Genotypic sex and phenotypic sex: clinical, biochemical and molecular aspects in a patient with male hypogonadism and 46XX-45XO karyotype / R.Torre, A.Savino, P.Venturi et al. // Recent. Prog. Med.-2001 -Vol.9, № 12. P. 747 - 750.
10. **Zinn A.R.** Molecular analysis of genes on Xp controlling Turner syndrome and premature ovarian failure (POF) / A.R.Zinn, J.L.Ross // Semin. Reprod. Med. -2001. Vol.19, № 2. -P.141 - 146.
11. **Вяткина С.В.** Цитогенетический и молекулярный анализ хромосомного мозаицизма у пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера / С.В.Вяткина, И.И.Нагорная, Ю.А.Логонова и др. // Мед. генетика. 2003. - Т.2, № 3. - С.124 - 129.
12. **Гогогадзе И.Н.** Алгоритм обследования и принципы терапии при задержках полового развития у девочек: метод, пособие / И.Н.Гогогадзе. СПб., 2003. - 19 с.

Recepționat 08.02.2012

Victoria Sacara, A. Zibert, H. H.-J. Schmidt
**THE FUNCTIONAL ACTIVITY OF CHO CELL LINES EXPRESSING DIFFERENT
ATP7B MUTATIONS (THE CYTOTOXICITY OF THE CERTAIN CONCENTRATIONS
OF COPPER AND ZINC)**

*Institute of Mother and Child Health Care, Chisinau, Moldova
Klinik und Poliklinik für Transplantationsmedizin, Universitätsklinikum Munster, Germany*

REZUMAT

**ACTIVITATEA FUNCȚIONALĂ A LINIILOR DE CELULE CHO, CE EXPRESEAZA DIFERITE MUTAȚII ALE GENEI ATP7B
(STUDIUL CITOTOXICITĂȚII DETERMINATE DE ANUMITE CONCENTRAȚII DE CUPRU SI ZINC)**

Cuvinte cheie: *Boala Wilson, ATP7B, liniilor de celule CHO, metoda MTT*

Boala Wilson este un bun exemplu modern pentru dezvoltarea ascensivă a științei medicale. Cercetările moderne în domeniul biologiei moleculare și celulare încearcă să descopere multe mistere a bolii Wilson. În timpul actual există un interes crescut în cercetările legate cu fiziologia metalelor. În timpul de față., noi observăm discuții fierbinți în curburile științifice cu privire la utilizarea preparatelor ce conțin Zn la tratarea bolii Wilson. Lucrarea dată decernează studiile activității funcționale a liniilor de celule CHO, ce se expresează în diferite mutații ATP7B prin influența anumitor soluții cu concentrație determinată de Cu și Zn și determinarea citotoxicității legăturilor date.

Material și metode. Au fost utilizate culturile celulare din colecția germană de culturi celulare (DSMZ). Folosind metoda transducției retrovirale, sau obținut 12 tulpini celulare CHO, ce se expresează în diferite mutații ATP7B. Mutațiile se localizează în domeniul de legătură cu Cu (n=2), TM (n=4), TGE bucle (n=1) legături de bucle ATP (n=5) gene ATP7B. Pentru aprecierea citotoxicității se folosește testul MTT.

Rezultate. *În rezultatul cercetarilor noastre, noi am obținut următoarele date: concentrația soluției de Zn 500microM reprezintă o concentrație toxică procent de moarte a celulelor se echivalează cu 0,22%. Concentrația soluției de 50microM stimulează diviziunea celulară. Procentul de celule CHO ce au supraviețuit, și ce expresează gena ATP7B, în soluție de 1mM de Cu crește pînă la 20% la adăugarea în soluția dată 50microM de soluție cu Zn. Celulele CHO, ce nu expresează gena ATP7B își măresc cu 57% capacitatea de supraviețuire în concentrația de 0,5mM CuCl₂ și 50 Mm ZnCl₂ în mediul de cultura.*

Concluzii. *Ionii de Zn preîntîmpină toxicitatea ionilor de Cu fără dependență de faptul dacă se expresează sau nu gena ATP7B și independent față de ce fel de mutație- gravă sau medie după forma clinică.*

РЕЗЮМЕ

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ CHO-КЛЕТОЧНЫХ ЛИНИЙ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ РАЗЛИЧНЫЕ МУТАЦИИ ATP7B
ГЕНА (ИЗУЧЕНИЕ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ ОПРЕДЕЛЕННЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ МЕДИ И ЦИНКА).**

Ключевые слова: *Болезнь Вильсона, CHO клеточные линии, экспрессирующие различные мутации ATP7B гена, MTT-тест*

Введение. *Болезнь Вильсона является отличным примером современного поступательного развития медицинской науки. Современные исследования в области клеточной и молекулярной биологии пытаются раскрыть многие загадки болезни Вильсона. В настоящее время существует повышенный интерес к исследованиям, связанных с физиологией металлов. В настоящее время, мы наблюдаем горячие дебаты в научных кругах вокруг применения препаратов цинка при лечении болезни Вильсона. Данная работа посвящена исследованию функциональной активности CHO клеточных линий, экспрессирующих различные мутации ATP7B при воздействии определенных концентраций растворов Cu и Zn и определение цитотоксичности данных соединений.*

Материал и методы. *Культуры клетки были использованы из Немецкой Коллекции Культур Тканей (DSMZ). Используя метод ретровирусной трансдукции, были получены 12 CHO клеточных линий, экспрессирующие различные мутации ATP7B. Мутации находятся в медь-связывающем домене (n = 2), TM (n = 4), TGE петли (n = 1), АТФ-связывающей петли (n = 5) гена ATP7B. Для оценки цитотоксичности использовался MTT-тест.*

Результаты. В результате наших экспериментов мы получили следующие данные: концентрация раствора цинка 500 мкг/мл является токсической концентрацией- процент Zn-индуцированной гибели клеток равен 0,22%. Концентрация раствора цинка 50 мкг/мл стимулирует деление клеток. Процент выживаемости клеток CHO, с экспрессирующим *ATP7B* геном, в 1 мМ растворе меди повышается на 20 процентов при добавлении к данному раствору 50 мкг/мл раствора цинка. CHO клетки, не экспрессирующие *ATP7B* ген, на 57% повышается выживаемость клеток при концентрациях 0,5мМ $CuCl_2$ и 50μM $ZnCl_2$ в питательной среде.

Выводы. Таким образом, ионы цинка предотвращают токсичность ионов меди в CHO клетках независимо от того, экспрессирует или нет *ATP7B* и независимо от типа мутации – тяжелая или средняя по клиническому проявлению

**«Anyone who has never made a mistake
has never tried anything new.»**

Albert Einstein

Introduction. Wilson disease is an excellent example of contemporary translational medical science. First described in 1912, early clinical observations remain informative. In the mid-20th century the relevance of copper and ceruloplasmin was clear; genetic studies indicated an autosomal recessive pattern of inheritance. Oral chelators provided effective treatment. In 1993, the gene whose mutations result in Wilson disease was identified: *ATP7B*, encoding a metal-transporting P-type ATPase (the Wilson ATPase), mainly expressed in the liver where it participation in both production of holoceruloplasmin and excretion of copper into bile[1]. Subsequent research in cellular and molecular biology has addressed many of the conundrums of Wilson disease.[2]. There is renewed interest in research relating to the physiology of all metals. Metals play an important role in human physiology and in organisms throughout the phyla. Each metal has a functional optimum, and too little or too much of that metal leads to dysfunction.[3].

Copper is essential for life of all organisms, as involved in a wide range of cellular processes from the formation of neurotransmitters to the synthesis of heme. It is part of the prosthetic groups of key enzymes involved in oxidative phosphorylation, the formation of connective tissue, antioxidant defense, bidirectional transport of iron (Karlin, 1993). On the other hand, copper ions can induce the formation of reactive oxygen species, which, acting by a mechanism akin to ionizing radiation, destroying the biopolymers (Linder, 2001). Therefore, in the cells of all types, there are evolutionarily conserved system for the safe import, distribution and excretion of copper (Puig, Thiele, 2002). Any, even minor changes in their work due to genetic or environmental factors that cause the remote development of severe neurodegenerative diseases (Gaggelli et al., 2006).

These include, in addition to diseases associated with inborn errors of metabolism of copper, are atseruloplazminemiya, Alzheimer's, Parkinson's disease, cardiovascular disease, osteoporosis, cancer, prion diseases (Fox et al., 2000; Llanos and Mercer, 2002; Brown, 2003 ; Bush et al, 2003; Gaggelli et al., 2006;

Torsdottir et al., 2006). For all of these diseases dysfunction of the mitochondria, the nature of which remains unknown. Recently it was discovered that an excess or deficiency (Pang and Chau, 1999; Gybina and Prohaska, 2003) of copper ions in cells triggers apoptosis mediated by mitochondrial proteins Bcl-2 family (Wei et al., 2001).

Zinc is essential for the function of numerous enzymes and transcription factors and for neurotransmission. When it is severely deficient, acrodermatitis enterohepatica develops. Zinc interacts with copper in enzymes such as superoxide dismutase 1, and it can affect, or ever regulate, copper uptake. It is not redox active and does not generate activated oxygen species in experimental models where copper does[4]. We do not know much about the perils of zinc overload: most report describe the effects of copper insufficiency consequent to zinc excess.

Also, now we have a discussion in scientific society on the field of zinc toxicity: from “no, never” to “hardly ever” and many publication that showed that zinc was an effective treatment for Wilson disease by Hoogenraad et al[5], Linn et al found that zinc monotherapy was more effective for neurologic than hepatic Wilson disease[11], or not Weiss KH “ Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease[10]

The purpose of our work was to study of biological activity and evaluation the pharmacological potential of zinc ions in Chinese hamster ovary (CHO) cells, normal and mutant cells lines that carry different types of *ATP7B* gene mutations.

Objectives of work:

Assessing the impact of copper and zinc on the viability and proliferation of CHO cells, study the cytotoxicity of these compounds

To correlate between the functional activity of individual mutant lines of CHO cells to the introduction of copper and zinc in the medium for further assess the treatment possibility of Wilson disease patients.

Materials and methods. Chinese hamster ovary (CHO) cells are the most widely used mammalian cells for transfection, expression, and large-scale recombinant protein production. Since CHO cells provide stable and accurate glycosylation, they offer a post-translationally modified product and thus a more accurate *in vitro* rendition of the natural protein (Shee-

Location of mutations

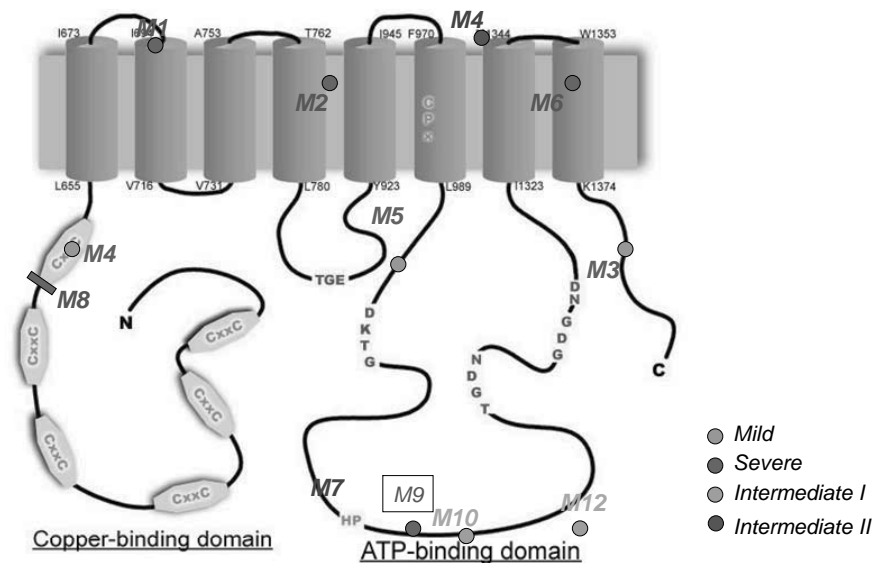


Fig. 1 Location of mutation in *ATP7B* gene.

ley et al. 1997; Werner et al.1998). CHO cells were used in our study because of their lack of *ATP7B* expression (CHO-vec), which makes possible to receive, cell lines which demonstrate Cu resistance similar to that of the homozygote mutations.

Cells culture were purchased from German tissue culture collection (DSMZ) Using retroviral transduction have been generated 12 CHO cell lines expressing different *ATP7B* mutations. Mutations are located in the copper binding domain (n=2), TM (n=4), TGE loop (n=1), ATP binding loop (n=5) of *ATP7B* gene (Fig. 1).

Chemical reagents were obtained from firms "Sigma". The culture plastics, media and serum - from firms "Greiner", "Costar".

Cells of Chinese hamster ovary (CHO), were grown in 96-well plates and flasks of 75 cm². CHO were cultured in DMEM high glucose, respectively, containing 10% FCS, in an atmosphere of 5% CO₂ at 37°. Test compounds (CuCl₂ and ZnCl₂) were added to the culture medium in the culture solution according protocols.

Methods . Cytotoxicity of copper and zinc compounds. Evaluate the toxicity of copper and zinc in CHO cells were performed using the color reaction tetrazolium dye 3 - (4,5-dimetiltiazol-2-yl) -2,5-difeniltetrazoly bromide (MTT) with living cells. (Fig .2) MTT assay for 12 CHO *ATP7B* mutants including positive and negative controls was performed after 48h incubation with 0.06-1mM copper and 50mikroM zinc. All samples were analyzed in triplicate The absorption spectrum were recorded on a spectrophotometer and statistical analysis by Excel

Results and discussion. The first task of our study was to evaluate the effect of zinc ion (different concentration 10, 50, 100, 200, 500 mikroM Zn solution)

on cell proliferation of CHOwt line and to establish the optimal concentration for subsequent experiments

CHO cells overexpressing *ATP7B* (CHO wt) cell proliferation was increased as time went by in a concentration-dependent manner (Fig.3).Cell proliferation was stimulated even at low zinc (10-50uM) at the first 3 days, compared to no Zn incubated cells. As time went by, this zinc-stimulated cell proliferation was more prominent at high range of zinc concentration at 200uM on 5 and 6 day, while low zinc level showed the adverse effect of cell proliferation during this culture period.

Similar results were obtained by several researchers in studies with other cells line.: osteoblastic MC3T3-E1[6]. They established that the low Zn

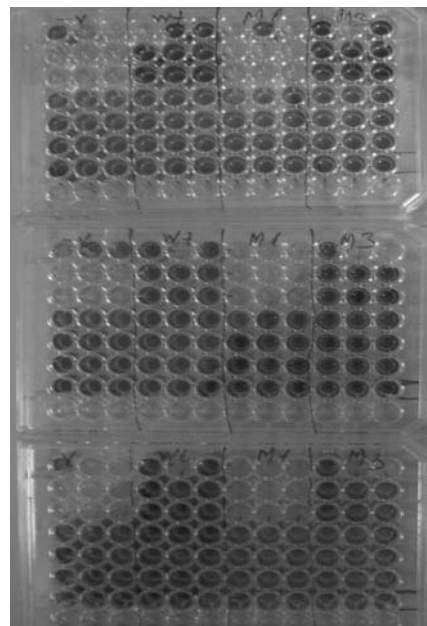


Fig 2. Copper induced cytotoxicity - MTT assay.

Proliferation of CHOwt cells by zinc treatment for 3,4,5 and 6 days

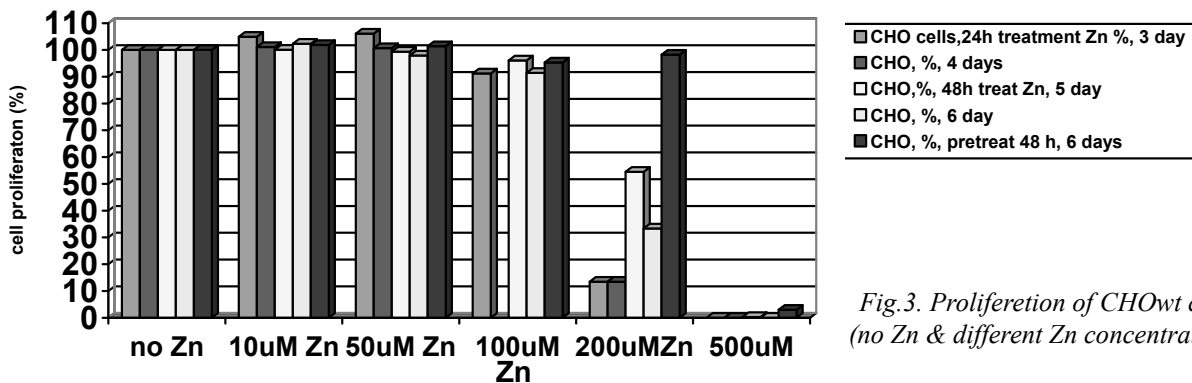


Fig.3. Proliferation of CHOwt cells (no Zn & different Zn concentration)

concentration (1-3uM) increase cellular proliferation in osteoblastic MC3T3-E1 cells as time by duration 1-10 days, which is considered as stimulating osteoblast differentiation by bone marker protein synthesis by osteoblasts.

Perez MJ, Cederbaum AI from Mount Sinai School of Medicine, New York in their study have been investigated if zinc or metallothionein (MT) induction by zinc could afford protection against *CYP2E1*-dependent toxicity on the HepG2 cells overexpressing *CYP2E1* (E47 cells). Preincubation overnight with 150 microM zinc sulfate induced a 20- to 30-fold increase of MT2A mRNA [9].

Next objective of our study was to study the effect of different zinc concentrations on the CHO-wt cells and to investigate if zinc could afford protection against Cu dependent toxicity

Description of the methodology:

CHO cells overexpressing *ATP7B* (CHOwt) were treated with different concentrations of Zn and Cu - plate 1 during 48 hours. (see fig.4)

Other 2 plates (2 and 3) were pre-treated with different concentration of Zn during 48 hours respectively.

In the 1 plate we add MTT (incubated 3 hour, 37C) and ELISA measure have been performed after 24 h

In the 2 plate we add only deferens concentration of CuCl2. In the 3 plate we add ZnCl2 and CuCl2

Then we incubate these 2 plates during 48 h. After that we add MTT (incubated 3 hour, 37C) and ELISA measure have been performed after 24 h

Plate design

- column 1--2: only cells +media lacking phenol red
- no ZnCl2 addition
- column 3-4 : 10 mikroM ZnCl2,
- column 5-6: 50 mikroM ZnCl2
- column 7-8: 100 mikroM ZnCl2
- column 9-10: 200 mikroM ZnCl2
- column 11-12: 500 mikroM ZnCl2
- Row A: 1mM CuCl2

- Row B: 0,75mM CuCl2
- Row C: 0,5mM CuCl2
- Row D: 0,25mM CuCl2
- Row E: 0,125mM CuCl2
- Row F: 0,06mM CuCl2

Row G: Zn additions different concentration (according to the column), no CuCl2 addition, only cells (media lacking phenol red)

Row H: no CuCl2 addition, no cells, only medium (media lacking phenol red)

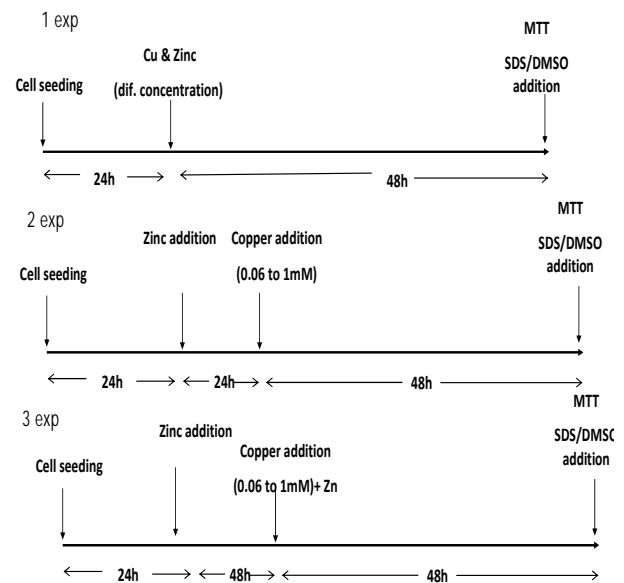


Fig 4. Design of experiments.

Study of cell survival, depending on the concentration of copper showed that the concentration of 0.06 and 0.25mM copper is not effective, whereas with increasing concentration from 0,50 to 1,0 mM observed a dose-dependent increase in cell death from 57% to 28%, respectively. We observed the ability of equimolar concentrations of copper to inhibit the cell survival necessitates understand the nature of cell death. It is known that cell death can occur in two alternative ways, necrosis and apoptosis, which differ in their

•To study the effect of different zinc concentrations on the CHO- wt cells and to investigate if zinc could afford protection against Cu dependent toxicity

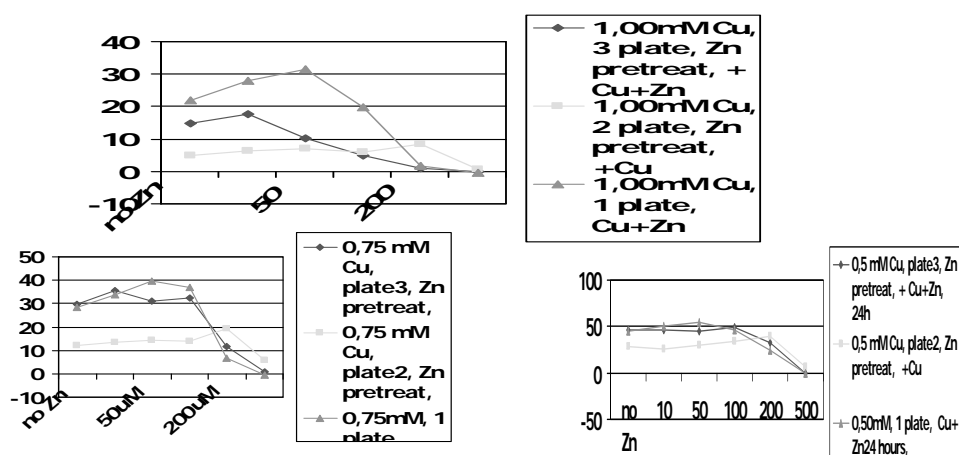


Fig.5. Percent of living cells at various concentrations of copper and zinc.

morphological and biochemical characteristics. So one of the main features of apoptosis is internucleosomal DNA fragmentation of chromatin. In the case of cell death by way of necrosis or fragmentation is not observed at all or generated DNA fragments are of uncertain dimensions, which give a continuous band at the electrophoretic separation.[9]

It is interesting to trace the changes in cell viability at various concentrations of copper and zinc. If we compare the survival of cells, measurements of MTT after 24 hour of DMSO/SDS added, at the 0,75 mM concentration of copper, it may be noted that under the joint incubation of cells in a solution of copper and zinc (50mikroM) cell survival by 20 per cent increase than in the corresponding cells of cells incubated with copper without zinc. (fig.5)

Of course, it is very difficult to find an adequate concentration of zinc and copper. Good protective effect is the concentration of 10 mM solution of zinc. Phenomenon that describes Perez MJ [9] in his article also confirmed in our experiment. Preincubation of cells in a solution of high (200 mikroM) zinc concentration increases the survival of cells approximately 2-fold (4% in the wells without zinc versus 8% in the hole 200 mikroM) at toxic dose of copper - 1,0 mM (plate 2).

According Perez MJ data, zinc pretreatment protect about 50% against the DNA fragmentation, cell necrosis, and the loss of mitochondrial membrane potential induced by arachidonic acid (AA) treatment in HepG2cells, overexpressing CYP2E1 [9].

VanLandingham JW, 2002 in his work explored the ability of Zn to protect human neuron in culture (NT2-N) from Cu-mediated death and tested the hypotheses that the tumor-suppressor protein p53 plays a role in

Cu-induced neural death and is part of the mechanism of Zn protection. Copper toxicity (100mikroM) resulted in significant apoptotic neuronal death. Addition of 100 mikroM Zn to Cu-treated cells increased neuronal death. However, the addition of 700 mikroM Zn to Cu-treated cells resulted in neuronal viability that was not different from untreated controls through 24h.[8]

The results that we received in the *first* experiment:

- Statistical significant between data of survival cells in high Cu concentration (0,50mM, 0,75mM and 1,0mM)
- Concentration 500 mikroM Zn is toxic concentration - percent of survival cells is **0,22%**
- The survival rate of CHO-wt cells at 1 mM copper concentration have been increased by 20% by adding 50 mikroM zinc (24 h measure).
- Concentration 50 mikroM zinc stimulates cell division

The *second* experiment consist of per-treatment with Zn during 2 days and then added Cu and incubate again 48 hours. What we received:

- No statistical significant between data of survival cells in high Cu concentration (0,50mM, 0,75mM and 1,0mM) .
- The cells survival on concentration 200 mikroM (1,88% -Zn &Cu (1 exp.) comparative 20,65% pre- treatment Zn in concentration 1,00 mM Cu,
- Pre-treatment needed (necessary) for using high concentration of Zn (more then 100 mikroM)
- Pre-treatment increase cells survival after added 0,75mM & 0,50 mM Cu in 2 times (46.01 % comp 28,27% and 73,75% comp. 44,77%)
- Cells with pre-treatment (200mikroM) gives

twice as many living cells at a concentration of copper 0,1 and 0,75 mM, as the cells with out Zn

The *third* experiment consist of per-treatment with Zn during 2 days. After 48 hours we add Zn and Cu and incubate again 48 hours. Thus, these cells grew in medium with zinc within 96 hours. What we received:

- No statistical significant between data of survival cells in high Cu concentration (0,50mM, 0,75mM and 1,0mM) The cells survival on concentration 200 mikroM
- The survival rate of cells at a concentration of 1 mM copper fell by 1.5% by adding 50 nM zinc
- In high concentrations, 200 mikroM and 500 mikroM more cells are death than in the second experiment.

Accordingly, Zn protect cells against Cu toxic effects. But how does it work, remains an open question. Is Zinc a simple antagonist of copper or includes the work of other proteins and enzymes, particularly metalloproteins, or induction metallothionein?

It can be assumed that zinc accumulates in the cells in the same compartments in which copper accumulates and causes a decrease in oxidase activity of ceruloplasmin (CP) and zinc ions induces the suppression of gene expression and protein metaltransport gene CP. It is required to establish the relative level of gene expression of intracellular copperenzymes changed or unchanged, or increase the proportion of mitochondrial SOD1.

Given these results and the fact that the best indicator of an experiment made with simultaneous incubation of copper and zinc 50mikroM we decided to conduct further experiments, and this mode and with

two concentrations of 50 and 80mikroM Zinc solution. Although the doses of zinc 5-10uM is also very interesting for the study, which was confirmed by the literature.

Next step of our research is to study the copper sensitivity of different CHO cell mutant lines under the combined addition of zinc (estimated survival rate of cells)

This experimentation was carried out seeding cells in three plates (96 wells)

- 1 pl. added copper,
- the second – Cu and 50 uM zinc and copper simultaneously,
- third-80 uM zinc and copper

Incubate 48 h. Fourth day: we add MTT and performed ELISA measure after 24 h.

Results of the experiment revealed a different sensitivity of cells to the joint addition of zinc and copper. We received 3 categories of cells: *The first* one showed an increase in the number of living cells by adding zinc (M1, M2, M6, M8, M7) (fig.6). *The second* - did not respond (it was resistant) to zinc supplementation (M5 and M12). *the third* category, showing an increase in cell death in zinc supplementation (M9) (fig 7).

Based on these data, we did 9 repeats of mutant lines that are in the category increased cell proliferation under the influence of zinc. In experiment have been involve cells CHO-vec, CHOwt and CHO cells lines with different type of mutation.(Fig 8)

The cell lines have been broken into at least 3 different categories at the functional level (copper sensitivity):

- First type of cells, which give a high percentage of deaths at a concentration of 1 mM, 0.75

To study the copper sensitivity of different CHO cell mutant lines under the combined addition of zinc (estimated survival rate of cells)

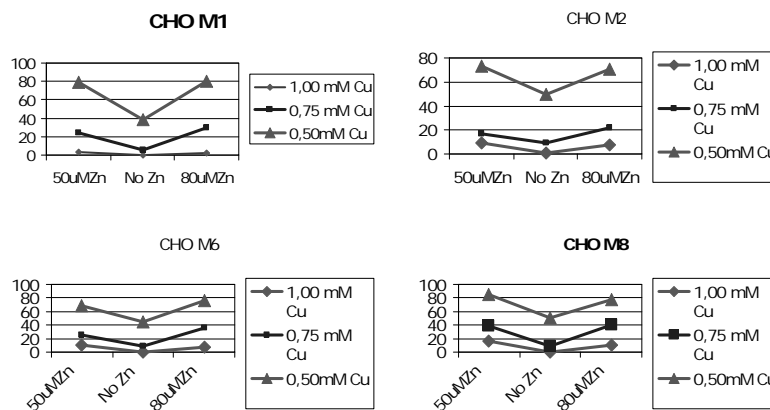


Fig.6. Mutan lines showed an increase in the number of living cells by adding zinc

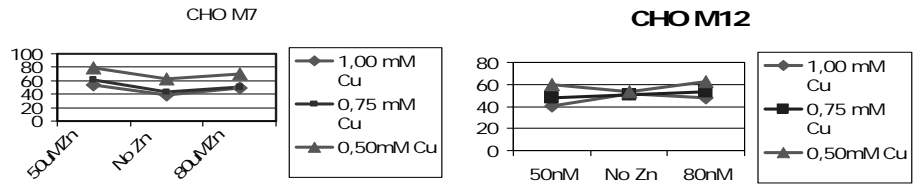


Fig7. The second category of cells line did not respond (it was resistant) to zinc supplementation and the third category, showing an increase in cell death in zinc supplementation

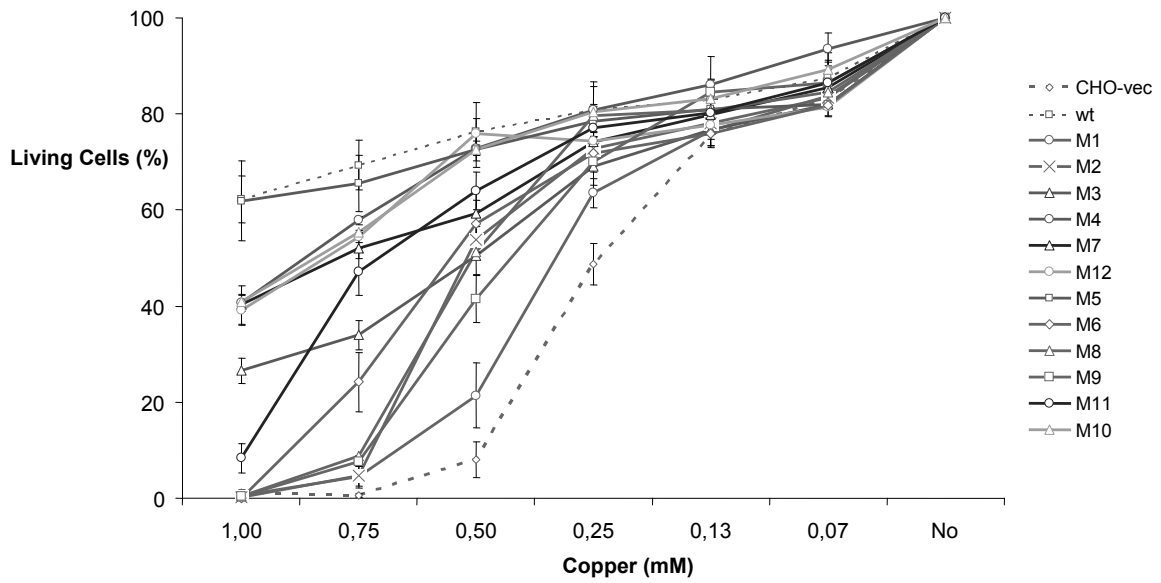


Fig. 8 Functional analysis. Copper induced cytotoxicity assay

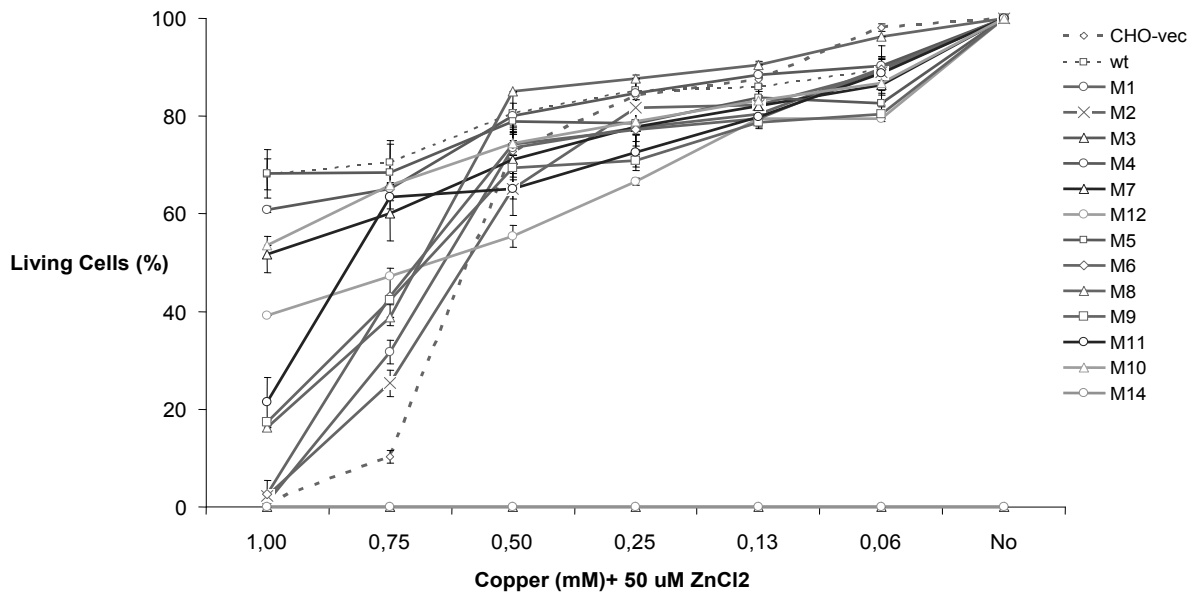


Fig.9. Functional analysis. Copper and Zinc induced cytotoxicity assay.

mM and 50 mM copper – “Sevier” forms for examples M1, M2, M6, M8, M9.

- Second type of cells, which survive in the proposed 38-50% at the above-mentioned copper concentration-”mild” forms for examples M4, M3, M7,.
- Intermediate forms for examples M10, M12

Analyzing the data, increasing of living cells have been established on 23% in CHOwt line; on 20,29% in CHO M4; on 18% -CHO M7 and CHO M10; and on 15,37%- CHO M11 during incubation in 1.0mM copper and 50.0uM zinc solution. We want to note the absence effect (0,6%) of increasing the number of viable cells in CHO-vec lines in the same solution, but show 57% of increasing living cells in 0,5mM CuCl₂ plus 50mikroM ZnCl₂ solution. “Sevier” forms of mutant lines show increasing % of living cells in 0,5mM CuCl₂ plus 50mikroM ZnCl₂ solution (Fig.9). May be this combination of Cu-Zn concentration is very important for some metabolic process. At 2000 year Yakugaku Z in his toxicological studies, two biological aspects of metallothionein (MT) i.e., antioxidant and prooxidant depending on the Cu/Zn ration in Cu-containing MT have been proposed [6]

Conclusion:

1. Zn prevents toxicity of Cu in CHO cells regardless whether if *ATP7B* is expressed or not
2. Zn prevents copper toxicity in CHO cells not dependent mutant is severe or moderate.
3. CHO-vec lines show 57% of increasing living cells in 0,5mM CuCl₂ plus 50uM ZnCl₂ solution
4. Zinc is not a simple antagonist of copper and includes the work of other proteins and enzymes, particularly metalloproteins, metallothionein.
5. It is required to establish the relative level of gene expression of intracellular copper enzymes and mitochondrial SOD1

Acknowledgment

Supported by a grant from German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) and the Academy of Sciences of Moldova (ASM), research project „Functional studies of copper transporter ATP7B in hepatocytes and brain for targeted therapy of Wilson’s disease”.

The authors thanks Mr. Ramsi Siaj and PhD Vanessa Sauer for validation the analysis

References

1. Bull PC, Thomas GR, Rommens JM, et al. The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet*, 1993;5:327-337.
2. La Fontaine S, Mercer JF. Trafficking of copper-ATPases, ATP7A and APT7B: role in copper homeostasis. *Arch Biochem Biophys*, 2007;463:149-167.
3. Eve A. Roberts. Zinc toxicity: from “no, never” to “hardly ever”. *Gastroenterology*, 2011, Volume 140, Issue 4: 1132-1135
4. Seth R, Yang S, Choi S, et al. In vitro assessment of copper-induced toxicity in the human hepatoma line, HepG2. *Toxicol In Vitro* 2004; 18:501-509.
5. Hoogenraad TU, Koevoet R, de Ruyter Korver EG. Oral zinc sulphate as long-term treatment in Wilson’s disease (hepatolenticular degeneration). *Eur Neurol* 1979; 18:205-211.
6. Hyun-Ju Seo, Korea, Zinc may increase bone formation though stimulating cell proliferation, alkaline phosphatase activity and collagen synthesis in osteoblastic MC3T3-E1 cells, *Nutrition Research and Practice*, 2010; 4(5):356-361
7. Yakugaku Zasshi. Biological regulation of copper and selective removal of copper: therapy for Wilson disease and its molecular mechanism, 2000
8. VanLandingham JW, Fitch CA, Levenson CW. Zinc inhibits the nuclear translocation of the tumor suppressor protein p53 and protect cultured human neurons from copper-induced neurotoxicity. *Neuromolecular Med*.2002,1(3): 171-82.
9. Perez MJ, Cederbaum AL, Metallothionein 2A induction by zinc protects HepG2 cells against CYP2E1-dependent toxicity. *Free Radic Biol Med*. 2003 Feb 15;34(4):443-55.
10. Weiss KH, Gotthardt DN, Klemm D, et al. Zinc monotherapy is not as effective as chelating agents in treatment of Wilson disease. *Gastroenterology* 2011; 140:1189-1198
11. Linn FH, houwen RH, van Hattum J, et al. Long-term exclusive zinc monotherapy in symptomatic Wilson disease: experience in 17 patients. *Hepatology* 2009; 50:1442-1452/

Receptionat 16.11.2012



CAZ CLINIC

© Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Laura Trandafir, Dana Anton

Georgeta Diaconu, Ioana Grigore, Laura Trandafir, Dana Anton
ENCEFALOPATIA EPILEPTICĂ INFANTILĂ PRECOCE - SINDROMUL OHTAHARA
Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr.T.Popa” Iași
Clinica a III-a Pediatrie

SUMMARY

INFANTILE EPILEPTIC ENCEPHALOPATHY EARLY - SYNDROME OHTAHARA

Key words: child, Ohtahara syndrome, „suppression burst” on EEG.

The Ohtahara syndrome is a rare epileptic encephalopathy characterized by tonic seizures with onset in the first days of life and a typical EEG pattern of „suppression burst”. The authors present eight patients diagnosed with Ohtahara syndrome based on electro-clinical aspects. In all cases the neuro-imaging brain exploring showed major structural brain abnormalities. The antiepileptic medications could not achieve seizures control in any of the children. The prognosis was poor, 3 patients died in infancy and the rest had severe motor and mental retardation.

РЕЗЮМЕ

ДЕТСКАЯ РАННЯЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ - СИНДРОМ ОHTAHARA

Ключевые слова: ребенок, Ohtahara синдром, тонические припадки, ЭЭГ тип «взрыв подавления».

Ohtahara синдром является редкой эпилептической энцефалопатией и характеризуется тоническими судорогами с началом в первые дни жизни, сопровождается ЭЭГ тип шаблона, „взрыв подавления”. Авторы представляют восемь пациентов с диагнозом синдром Ohtahara на основе электро-клинических аспектов. Изучение мозга нейровизуализации во всех случаях показало основные аномалия структур мозга. АЭП не смогли добиться контроля над приступами. 3 пациента умерли в младенчестве, а остальные 5 имели тяжелую психомоторную отсталость.

Introducere. În 1976 Ohtahara a descris encefalopatia epileptică precoce cu „suppression burst” caracterizată prin debut al crizelor în primele zile sau săptămâni de viață și pattern EEG caracteristic. Înainte de descriere a sindromului de către Ohtahara, cazurile similare erau incluse în sindromul West (SW) neonatal sau nu erau diferențiate de alte crize neonatale. Ohtahara a arătat în 1976 că unii dintre acești pacienți pot evolua către SW și mai târziu către sindrom Lennox-Gastaut (SLG), consi-

derând că aceste trei sindroame reprezintă trei stadii succesive în maturarea procesului epileptic.

Prezentare de caz

Autorii prezintă opt pacienți diagnosticați cu sindrom Ohtahara în Secția de Neurologie Pediatrică a Spitalului Clinic de Urgențe pentru Copii „Sfânta Maria” Iași.

Caracteristicile pacienților sunt prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Caracteristicile pacienților studiați

Nr. caz	Sex	Vârsta debutului crizelor epileptice	Tipul crizelor la debut	Tipul crizelor în evoluție	Tratamentul antiepileptic
1	F	a 7-a zi de viață	crize tonice axiale izolate și în salve în somn și veghe	crize parțiale tonice	VPA, PB, CBZ, ACHT, vit. B6
2	M	a 2- a zi de viață	crize de hipertonie, cu privire fixă, mișcări ale MI și MS de scurtă durată	crize parțiale și SE mixte în salve în special la trezire	ACTH, VPA, PB, vit. B6
3	M	a 18-a zi de viață	crize tonice axiale în salve	CGTC și SE în flexie, în salve	CBZ, PB, VPA, ACTH, TPM, vit. B6

4	F	a 4-a zi de viață	crize tonice axiale izolate și în salve	SE mixte în salve la trezire	PB, VPA, ACTH, vit. B6
5	F	a 21 zi de viață	crize tonice axiale urmate de plâns	CGTC și SE în flexie la trezire	PB, VPA, ACTH, TPM
6	M	a 5-a zi de viață	crize tonice cu devierea GO spre dreapta	crize parțiale și SE în flexie	PB, CZP, ACTH, vit. B6
7	M	prima zi de viață	crize tonice cu secuse nistagmice	crize tonice și CGTC	PB, CZP, VPA,ACTH
8	M	a 21 zi de viață	crize tonice axiale în salve	CGTC	PB, CZP, VPA,ACTH

M=masculin; F=feminin; CGTC=crize generalizate tonico-clonice; SE=spasme epileptice; GO=globi oculari; MI=membre inferioare; MS=membre superioare; VPA=valproat de sodiu, PB=fenobarbital; CZP=clonazepam; CBZ=carbamazepină; TPM=topiramet.

În toate cazurile datele anamnestice privind evoluția sarcinii și a nașterii au fost negative.

La toți copiii crizele epileptice au debutat din perioada neonatală.

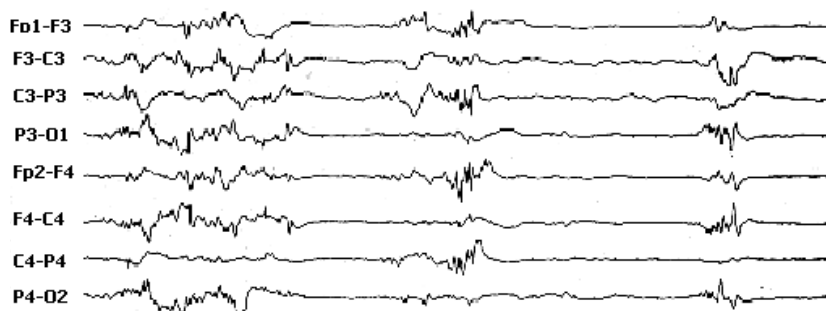
Traseul EEG înregistrat la debutul crizelor a evidențiat în toate cazurile pattern de „supresion burst”. În evoluție, aspectul EEG s-a modificat fiind înlocuit de activitate ritmică lentă în 2 cazuri, hipsaritmie tipică sau atipică în 5 cazuri (fig. 1), descărcări generalizate de complexe vârf-undă și unde lente într-un caz.

Toți copiii au fost explorați neuroimagic, aspectele CT-scan cerebral/IRM cerebral evidențiind diferite anomalii cerebrale structurale: displazie corticală

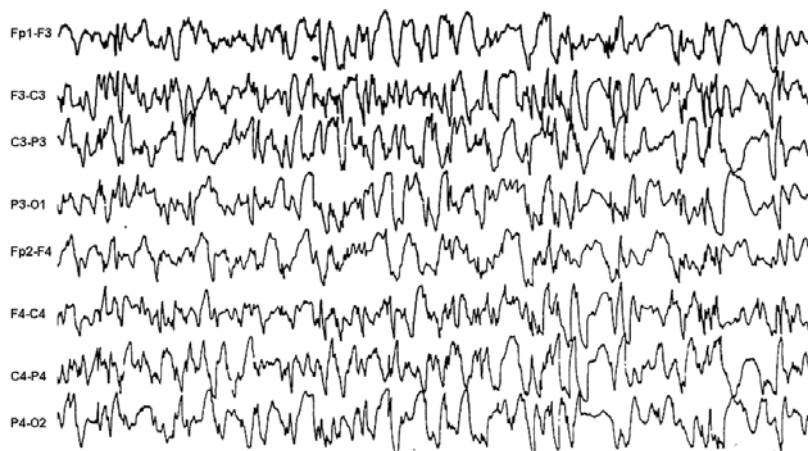
focală (1 caz), displazie corticală focală și agenezie de corp calos (1 caz), encefalopatie multichistică (1 caz – fig. 2), agenezie de corp calos și atrofie corticală globală (2 cazuri – fig. 3), porencefalie (2 cazuri – fig. 4), hidrocefalie (1 cazuri – fig. 5).

În toate cazurile bilanțul hematologic și biochimic sanguin a fost în parametri normali.

Medicația antiepileptică în politerapie nu a reușit să controleze crizele la nici unul dintre pacienți. Prognosticul a fost rezervat, 3 copii au decedat în perioada de sugar, iar restul au prezentat retard neuropsihomotor sever și crize epileptice polimorfe farmacorezistente.



A.



B.

Figura 1. Aspectul EEG.

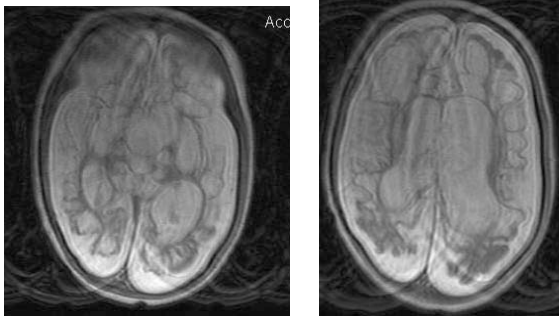


Figura 2. Caz 7. IRM cerebral (secțiune axială) – encefalopatie multichistică: emisfere cerebrale de volum diminuat, în substanța albă formațiuni multichistice, mărginită de scoarța cerebrală liniară, ventriculi laterali lărgiți asimetrici.

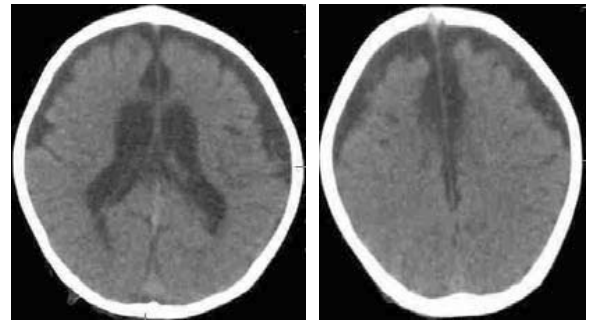


Figura 3. Caz 1. CT-scan – cerebral (secțiune axială): agenezie de corp calos și atrofie corticală fronto-parieto-temporală bilaterală.



Figura 4. Caz 4. CT-scan cerebral (secțiune axială): cavitate porencefalică în teritoriul cortical al arterei cerebrale mijlocii stângi.

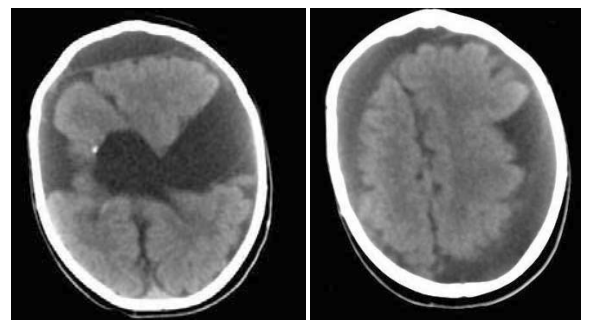


Figura 5. Caz 5. CT-scan cerebral (secțiune axială): hidrocefalie internă și externă supratentorială pasivă cu aspect malformativ cu hipoplazia emisferelor cerebrale.

Discuții

Sindromul Ohtahara este o formă rară de epilepsie cu debut precoce și prognostic rezervat. Clinic se caracterizează prin prezența spasmelor tonice scurte cu durată de 1-10 secunde ce apar atât în veghe cât și în somn, în general în salve [1]. Diagnosticul sindromului Ohtahara nu este dificil de precizat în prezența patternu-lui EEG specific reprezentat de „suppression burst” caracterizat prin bufee de unde lente și vârfuri de amplitudine crescută cu durată de 1-3 secunde separate de perioade de atenuare marcată a activității electrice [1,2].

Toți pacienții studiați au îndeplinit toate criteriile electro-clinice de diagnostic a sindromului Ohtahara.

Yamatogi și Ohtahara au remarcat că modificările EEG tipice de „suppression burst” pot evolua către hipsaritmie în jurul vârstei de 3-6 luni și ulterior, la vârsta de aproximativ 1 an, pot să apară descărcări generalizate de complexe vârf-undă lentă [1]. La pacienții noștri în perioada neonatală aspectul EEG a fost tipic, de „suppression burst”. După perioada neonatală la 2 copii aspectul EEG a fost de activitate ritmică lentă, în 5 cazuri a evoluat către hipsaritmie tipică sau atipică, iar într-un caz a evidențiat descărcări generalizate de complexe vârf-undă și unde lente.

Etiologia sindromului Ohtahara este heterogenă, substratul neuropatogenic fiind reprezentat prevalent de malformații cerebrale structurale. Examenul neuroimagic evidențiază frecvent anomalii structurale ca porencefalie, hemimegalencefalie, sindrom Aicardi, agenezie de corp calos sau atrofie cerebrală [1,2]. În studiul nostru la toți pacienții examenul neuroimagic a evidențiat leziuni cerebrale majore.

Eficacitatea medicației antiepileptice (MAE) este limitată la pacienții cu encefalopatie epileptică cu debut precoce cu „suppression burst”. Cele mai utilizate antiepileptice sunt corticosteroizii, benzodiazepinele, valproatul de sodiu și piridoxina, dar rezultatele sunt descurajante. Recent vigabatrinul a fost raportat ca medicament de primă intenție în sindromul Ohtahara [2]. Toți copiii urmăriți au primit medicație antiepileptică în politerapie, în diverse scheme, fără a se obține controlul crizelor.

Prognosticul encefalopatiei epileptice cu debut precoce cu „suppression burst” este rezervat, crizele epileptice nefiind controlate de MAE [3]. Unele cazuri evoluează spre alte encefalopatii epileptice dependente de vârstă ca sindromul West și sindromul Lennox-Gastaut [4,5]. Yamatogi și Ohtahara au raportat că 75% dintre pacienții cu sindrom Ohtahara studiați au

evoluat către SW și 59% din cazurile de SW au evoluat către SLG. În cazurile prezentate, prognosticul a fost rezervat, 3 dintre pacienți au decedat din perioada de sugar, iar restul au prezentat retard neuropsihomotor sever și crize epileptice farmacorezistente, 5 fiind diagnosticați ulterior cu sindrom West.

Concluzii

1. Sindromul Ohtahara este o encefalopatie epileptică precoce cu prognostic rezervat care se manifestă în principal prin spasme tonice, pattern EEG caracteristic de „suppression burst” .

2. Terapia cu medicamente antiepileptice nu poate realiza controlul crizelor și împiedica evoluția către exitus sau întârziere în dezvoltarea neuropsihomotorie.

3. În fața unui pacient care prezintă crize ce au debutat din primele zile de viață, însoțite de pattern EEG tip „suppression burst”, diagnosticul de sindrom Ohtahara trebuie luat în considerare, iar familia trebuie pregătită pentru o evoluție nefavorabilă.

Bibliografie:

1. **Yamatogi Y, Ohtahara S.** Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-bursts, Ohtahara syndrome; its overview referring to our 16 cases. *Brain Dev* 2002; 24: 13-23.

2. **Dulac O.** Epileptic encephalopathy. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 3: 23-6.

3. **Van Rijckevorsel K.** Cognitive problems related to epilepsy syndromes, especially malignant epilepsies. *Seizure* 2006; 15: 227-34.

4. **Yamatogi Y, Ohtahara S.** Age-dependent epileptic encephalopathy: a longitudinal study. *Folia Psychiatri Neurolog Jpn* 1981; 35: 321-32.

5. **Ohtsuka Y, Ogino T, Murakami N et al.** Developmental aspects of epilepsy with special reference to age dependent epileptic encephalopathy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1986; 40: 307-13.

Recepționat 06.10.2012

PROBLEME ORGANIZATORICE ÎN ACORDAREA ASISTENȚEI MEDICALE GRAVIDELOR ȘI GINECOPATILOR



© Valentin Tîrșu

Valentin Tîrșu

REZULTATELE ACTIVITĂȚII POLICLINICII CONSULTATIVE PENTRU FEMEI A CENTRULUI PERINATOLOGIC REPUBLICAN

IMSP ICȘDOSMșiC (director general - doctor în medicină Ștefan Gațcan)

SUMMARY

ACTIVITY RESULTS IN WOMEN HEALTH POLICLINIC OF REPUBLICAN PERINATAL CENTER

Key words: *women health policlinic, perinatal center, results of activity, care of pregnant women and gynecological patients.*

The aim. *Women health policlinic from Republican Perinatal Center, represents the most important chain in medical assistance of pregnant and gynaecological women in Republic of Moldova.*

Material and methods. *The collected for the period of 2010-2011 data were statistically analyzed. The perinatal and maternal mortality and a high level of morbidity of women and newborns reflect the necessity to improve the indications and period of hospitalization at the 2nd and 3rd medical levels. The specialised medical assistance require periodic review and discussion of complicated clinical cases, the organisation of thematic courses of current issues and providing medical assistance of mothers and children.*

Results. *The results show statistically significant improvement of perinatal center activity.*

Conclusions. *It is necessary an effective colaboration between obstetricians and family physicians, the diagnosis of congenital anomalies and in utero pathology and the treatment of extragenital diseases in order to improve the medical assistance in obstetrics and gynecology. The family planification has an important role in avoiding of complications in pregnancy, gynecological diseases and prophylaxis of miscarriage.*

РЕЗУЛЬТАТЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЖЕНСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО РЕСПУБЛИКАНСКОГО ЦЕНТРА

Ключевые слова. Женская поликлиника, перинатальный центр, результаты деятельности, обслуживание беременных и гинекологических больных.

Цель. Женская поликлиника при Перинатальном Республиканском Центре является основным звеном в оказании медицинской помощи беременным и гинекологическим больным по всей территории Республики Молдова.

Материалы и методы. Проведена статистическая обработка всего цифрового материала и использованы статистические данные за 2010-2011 года. Динамика показателей перинатальной и материнской смертности, а также заболеваемости рожениц и новорожденных отражает потребность пересмотра показаний и сроков госпитализации беременных на II и III уровнях оказания специализированной медицинской помощи. Обеспечение квалифицированных медицинских услуг обусловлено рядом факторов среди которых периодический анализ и обсуждение тяжелых случаев, эффективность кураторских выездов специалистов из перинатальных центров III и II уровней в районы республики, организация тематических семинаров по актуальным вопросам оказания медицинской помощи матерям и детям, организация курсов повышения квалификации в высших перинатальных центрах.

Результаты исследования. Анализ показателей свидетельствуют об улучшении деятельности, в динамике, перинатального центра.

Выводы. Для улучшения оказания медицинской помощи в акушерстве и гинекологии требуется эффективное сотрудничество с семейными врачами за развитием беременности, своевременной диагностики внутриутробных аномалий и других патологий плода, диагностике и лечении экстрагенитальной патологии. Особую роль в возникновении осложнений в период беременности, развитии гинекологической патологии, а также в профилактике прерывания беременности приходится на долю службы планирования семьи, юношеских и молодежных центров.

Introducere. Implementarea în Republica Moldova a Programului Național de ameliorare a asistenței medicale perinatale asigură întregii populații accesul garantat gratuit la serviciile perinatale calificate.

Rețeaua instituțiilor medicale, care acordă asistență medicală perinatală la trei niveluri diferite pe țară, formează, în ansamblu, Serviciul Republican Asistență Medicală Perinatală. Un rol important în această structură revine policlinicii consultative pentru femei a Centrului Perinarologic nivelul III.[1]

Policlinica consultativă pentru femei este amplasată într-o clădire separată, dispune de 23 cabinete (cabinete pentru consultația gravidelor, ginecopatelor, lăuzelor; cabinete pentru diagnostic prenatal, cabinet pentru patologia colului uterin, cabinet pentru sănătatea reproducerii), unde activează 19 medici (obstetricieni-ginecologi, internişti, endocrinolog, oculist, cardiolog, neurolog, imagişti).

Serviciile consultative și diagnostice se acordă la adresarea directă a populației, în baza biletelor de trimitere din raioanele republicii și în baza contractelor încheiate cu diferite companii și agenți economici.

Rezultate. Analiza numărului de vizite din raioanele și orașele republicii denotă că pe parcursul ultimului an el s-a mărit considerabil, atingând 40174 vizite, comparativ cu 32302 vizite în anul precedent.

În anul 2011 în cadrul policlinicii s-au efectuat 3559 proceduri de diagnostic și tratament: 1181 colecții de probe sangvine; 121 aplicări DIU; 609 colposcopii; 19 biopsii; 124 proceduri de crioterapie ; 117 DEP. Au fost depistate 37 paciente cu tumori maligne.

În Republica Moldova s-au depistat patologii congenitale prin examenul ecografic la 18-21 săptămâni – 482 cazuri, și nașteri cu patologii congenitale la nou-născuți, cu masa 500 grame și mai mult - 692 cazuri.[2]

Comisia medicală consultativă pentru întreruperea sarcinii după indicații medicale, sociale și sterilizare voluntară a examinat 75 de paciente, din ele 69 pentru întreruperea sarcinii (până la termenul 12 săptămâni – 9 paciente, la 13-21 săptămâni – 60 paciente).[2]

Tabelul 1

Vizitele din raioanele și orașele republicii

Nr. d/o	Instituția medicală	Nivelul	Localitatea	Total 2010	Total 2011
1.	Centrul de Perinatologie	II	ICȘDOSMșiC	6614	9335
2.		I	Anenii Noi	1402	3248
3.		I	Strășeni	1235	1744
4.		I	Criuleni	1002	1209
5.		I	Ialoveni	2222	2133
6.		I	Dubăsari	753	1001
7.	Centrul de Perinatologie	II	Chișinău	6818	7939
8.	Centrul de Perinatologie	II	Bălți	2549	3064
9.		I	Bălți	664	583
10.		I	Râșcani	426	492
11.		I	Fălești	429	601
12.		I	Glodeni	380	525

13.		I	Sângerei	659	863
14.	Centrul de Perinatologie	II	Orhei	2572	3075
15.		I	Orhei	863	859
16.		I	Rezina	561	569
17.		I	Șoldănești	603	893
18.		I	Telenești	545	754
19.	Centrul de Perinatologie	II	Hâncești	2869	3322
20.		I	Hâncești	969	1176
21.		I	Cimișlia	719	852
22.		I	Leova	564	768
23.		I	Basarabasca	617	526
24.	Centrul de Perinatologie	II	Edineț	1534	1742
25.		I	Edineț	500	409
26.		I	Briceni	371	397
27.		I	Ocnita	328	480
28.		I	Dondușeni	335	456
29.	Centrul de Perinatologie	II	Soroca	1826	2134
30.		I	Soroca	599	764
31.		I	Drochia	611	586
32.		I	Florești	616	784
33.	Centrul de Perinatologie	II	Cahul	778	1089
34.		I	Cahul	470	493
35.		I	Cantemir	308	596
36.	Centrul de Perinatologie	II	Căușeni	1380	1659
37.		I	Căușeni	687	880
38.		I	Ștefan Vodă	693	779
39.	Centrul de Perinatologie	II	Ceadâr - Lunga	2741	3270
40.		I	Ceadâr - Lunga		
41.		I	Comrat	2308	2811
42.		I	Vulcănești		
43.		I	Taraclia	433	459
44.	Centrul de Perinatologie	II	Ungheni	2621	3545
45.		I	Ungheni	812	1321
46.		I	Călărași	1216	1207
47.		I	Nisporeni	593	1017
48.	Centrul de Perinatologie	III	ICȘDOSMșiC	32302	40174

Este regretabil faptul că în anul 2011 întreruperea sarcinii după indicații medicale s-a efectuat la termenul de gestație mai mic de 12 s.a. în numai 13(78%) cazuri, ceea ce denotă o conlucrare insuficientă cu asistența medicală primară din teritoriu, depistarea întârziată a patologiei și, ca rezultat, întreruperea sarcinii în termene tardive.[2]

Tabelul 2

Indicațiile medicale pentru întreruperea sarcinii

	2010	2011
Anomalii de dezvoltare la făt	20	28
Sifilis și HIV	3	5
Vicii cardiace și HTA	3	7
Afecțiuni mintale severe	4	4
Afecțiuni renale	-	1
Vomă severă	0	1
Diabet zaharat	1	1
Aberații cromozomiale și alte patologii la făt	4	5
Tuberculoză pulmonară	2	3
Miastenie severă	1	-
Astm bronșic	1	-
Lupus eritematos	1	-
Afecțiuni ale glandei tiroide	-	3

În anul de referință în cabinetul de sănătate a reproducterii au fost consultate 3736 paciente, din ele 65 minore. În cadrul consultațiilor au fost recomandate și repartizate contraceptive: hormonale – Marvelon - 417 cicluri, Microgenon - 252 cicluri, Depo-Provera - 10 fiole; condoame - 23140 un.; DIU - 49 un.[1,5]

În policlinica consultativă s-au aflat la evidență în grupele de risc 102 paciente cu anamneza obstetricală agravată (mortalitate antinatală - 22 paciente; intranatală - 11; neonatală precoce - 10; avorturi spontane - 56; sarcini oprite în evoluție - 17 paciente).[3] În 73 (71,57%) cazuri decesul perinatal și avorturile spontane au fost cauzate de infecțiile urogenitale. Din ele după monitorizare și tratament au născut copii sănătoși 22 (21,57%) femei. [3]

În conformitate cu rezultatele examinării în policlinica consultativă în secțiile patologie și ginecologie a IMSP ICȘDOSMșiC au fost spitalizate 3664 paciente, cu circa 300 paciente mai mult decât în 2010, dintre care 2055 gravide – în secțiile de patologie obstetricală.[4,5]

Tabelul 3

Spitalizarea pacienților în secțiile patologie a sarcinii și ginecologie a IMSP ICȘDOSMșiC

		2010			2011		
		Patol.	Gin.	Total	Patol.	Gin.	Total
1.	Mun. Chișinău	213	200	413	239	342	581
2.	Mun.Bălți	46	17	63	31	36	67
3.	Anenii Noi	77	66	143	75	93	168
4.	Basarabasca	25	22	47	13	19	32
5.	Briceni	26	18	44	14	20	34
6.	Cahul	40	19	59	23	22	45
7.	Cantemir	23	15	38	18	9	27
8.	Călărași	84	42	126	107	50	157
9.	Căușeni	59	50	109	38	47	85
10.	Cimișlia	58	33	91	46	21	67

11.	Criuleni	61	58	119	93	53	146
12.	Dondușeni	22	22	44	16	13	29
13.	Drochia	24	38	62	29	21	50
14.	Dubăsari	41	38	79	76	38	114
15.	Edineț	26	29	55	22	26	48
16.	Fălești	25	19	44	36	33	69
17.	Florești	42	33	75	63	36	99
18.	Glodeni	30	19	49	17	4	21
19.	Hâncești	62	46	108	83	52	135
20.	Ialoveni	59	76	135	109	84	193
21.	Leova	28	23	51	20	63	83
22.	Nisporeni	41	25	66	51	16	67
23.	Ocnița	17	17	34	20	14	34
24.	Orhei	46	36	82	61	22	83
25.	Rezina	44	25	69	32	23	55
26.	Râșcani	23	21	44	20	21	41
27.	Sângerei	41	27	68	54	22	76
28.	Soroca	31	25	56	46	42	88
29.	Strășeni	87	60	147	110	59	169
30.	Șoldănești	35	24	59	78	20	98
31.	Ștefan Vodă	40	31	71	36	42	78
32.	Taraclia	34	22	56	32	19	51
33.	Telenești	51	36	87	61	41	102
34.	Ungheni	84	46	130	83	47	130
35.	UTA Găgăuzia	198	111	309	175	86	261
36.	Regiunea Transnis- treană	54	43	97	28	53	81
	Total	1897	1432	3329	2055	1609	3664

Cele mai frecvente indicații pentru spitalizare în secțiile de patologie obstetricală au fost determinate de patologia extragenitală asociată sarcinii, ca anemiile, maladiile cardiovasculare, renale, boli respiratorii etc. Atrage atenția numărul mare de afecțiuni ale sarcinii, ca iminența de întrerupere a sarcinii la termen diferit, stările hipertensive, precum și numărul mare constant de gravide internate cu uter cicatriceal după operație cezariană sau alte intervenții chirurgicale.[1,2,3]

Tabelul 4

Indicații pentru spitalizare în secțiile de patologie a gravidelor

	2010	2011
Iminența de avort spontan și naștere prematură	542	551
Preeclampsie, HTA indusă de sarcină	476	481
Maladii renale	377	378
Maladii cardiovasculare, cardiopatii ș.a.	322	377
Uter cicatriceal după operație cezariană sau alte intervenții pe uter	245	239
Anemii	708	764
Diabet zaharat		70
Patologia glandei tiroide		147
Boli respiratorii	278	283
HIV SIDA	36	33

În secțiile de ginecologie cele mai frecvente indicații pentru spitalizare au fost tumorile uterine și ovariene, care au necesitat tratament operatoriu.[5]

Tabelul 5

Indicații pentru spitalizare în secțiile de ginecologie

	2010	2011
Tumori uterine	296	343
Prolaps uterin și vaginal	109	112
Chisturi și chistoame ovariene	110	119
Hemoragii uterine disfuncționale	178	182
Avorturi la cerere	343	334
Sterilitate primară și secundară, anexite cronice, sindromul ovarelor polichistice	175	182
Sarcină ectopică	49	50

Pe parcursul anului 2012 au fost consultate 3052 lăuze, care au fost spitalizate pentru îngrijirea nou-născuților. Din ele au fost respitalizate în secția de ginecologie septică a SCM NI- 30 lăuze cu afecțiuni puerperal-septice și 33 lăuze cu resturi placentare în secția de ginecologie a ICȘDOSMșiC. Examinează USG - 384 lăuze; consultate de internist - 51; de cardiolog - 27; endocrinolog - 12; neurolog - 19; oftalmolog - 12. Mai frecvent au fost consultate lăuzele din raioanele Ialoveni, Criuleni, Strășeni, fapt explicat prin vecinătatea apropiată de mun.Chișinău.

Nivelul scăzut al ratei nașterilor premature, cu certitudine, arată procesul pozitiv de triere și spitalizare la timp a femeilor gravide cu anamneză obstetricală și somatică complicată. Tratamentul de staționar efectuat în secțiile de patologie a gravidelor, conform protocoalelor instituționale, au stabilizat rata nașterilor premature la un nivel scăzut opțional satisfăcător pentru Republica Moldova.[1,2,4]

Tabelul 6

Nașteri premature și prematuritatea

	Ponderea nașterilor premature (din numărul de gravide care au terminat graviditatea în anul gestaționar)		Ponderea născuților prematuri	
	2010	2011	2010	2011
Mun.Chișinău	2,4	2,3	4,2	4,4
“Nord”	3,2	3,1	4,3	3,9
Mun.Bălți	3,1	2,4	6,5	5,8
Briceni	2,7	2,3	1,5	1,4
Dondușeni	10,7	3,9	2,5	1,5
Drochia	2,2	4,1	1,7	2,1
Edineț	3,8	2,6	8,4	6,1
Fălești	2,4	3,1	0,8	0,7
Florești	4,6	4,0	3,1	2,8
Glodeni	3,5	4,5	2,7	4,6
Ocnița	2,6	3,0	2,9	1,4

Râșcani	2,2	2,5	2,2	2,5
Sângerei	2,2	3,0	2,5	1,3
Soroca	2,6	2,9	3,2	3,5
„Centru”	3,0	3,1	3,5	3,0
Anenii Noi	2,6	2,7	3,0	1,1
Călărași	3,5	2,2	1,4	2,8
Criuleni	1,4	3,9	2,0	2,7
Dubăsari	1,4	2,9	-	-
Hâncești	3,1	2,0	6,8	5,0
Ialoveni	2,6	2,4	0,3	1,1
Nisporeni	4,3	3,1	3,6	1,7
Orhei	3,0	4,5	4,7	6,1
Rezina	5,2	2,6	3,8	0,6
Strășeni	2,3	3,0	2,9	2,1
Șoldănești	2,5	2,6	2,7	2,2
Telenești	5,4	4,6	5,0	4,6
Ungheni	2,6	2,8	3,3	2,0
„Sud”	2,9	2,7	3,6	3,4
Basarabeasca	2,3	2,9	2,1	2,0
Cahul	3,2	2,6	6,0	5,1
Cantemir	2,8	3,1	2,3	3,0
Căușeni	2,3	1,7	2,5	2,4
Cimișlia	4,9	4,3	2,7	3,3
Leova	2,5	2,4	3,3	2,7
Ștefan Vodă	2,4	2,1	3,3	2,7
Taraclia	2,5	3,6	1,7	2,8
„UTA Găgăuzia”	2,8	2,2	3,6	3,8
Comrat	3,0	2,3	3,5	1,6
Ceadâr-Lunga	2,8	2,0	4,4	5,3
Vulcănești	2,2	2,0	1,3	3,8
Total pe municipii	2,5	2,3	4,8	4,7
Total pe raioane	3,0	3,0	3,4	3,1
Total pe republică	2,8	2,8	5,1	4,7

Tabelul 7

Lăuzele spitalizate pentru îngrijirea nou-născuților în anul 2011

N/o	Maternitatea	Consult:primare	Perioada de lăuzie						
			1 zi	2 zi	3 zi	4 zi	5 zi	6 zi	7 zi
1.	Chișinău	126	1	2	6	10	12	23	61
2.	ICȘOSMșiC	88		2	3	4	4		
3.	SCM N 1	21			4	8	1	1	12
4.	Bălți	29		1			2		20
5.	Anenii Noi	106	3	3	7	6	10	10	53
6.	Basarabeasca	21				2	2	1	1
7.	Briceni	18			2	2			7
8.	Cahul	39		3	3	1	5	4	25
9.	Cantemir	31		2	4	2	5	4	22
10.	Călărași	41			1	1	11	13	20
11.	Căușeni	42	2		1	3	4	6	21

12.	Cimișlia	30	1	1	1	2	3	7	19
13.	Criuleni	75				4	4	9	55
14.	Dondușeni	16					4	3	7
15.	Drochia	31	1	1				5	9
16.	Dubăsari	28	1		1	3	3	3	14
17.	Edineț	46		1		1	1	5	39
18.	Fălești	31					1	1	1
19.	Florești	33				3	3	3	17
20.	Glodeni	19				3	2	1	13
21.	Hâncești	66		2	1	2	5	10	30
22.	Ialoveni	104	2	2	14	23	17	20	104
23.	Leova	28		2	2	4	6	1	7
24.	Nisporeni	29	1			3	4	2	7
25.	Ocnîța	28				2	1	2	17
26.	Orhei	39				1	2	4	46
27.	Rezina	17			1	2		4	3
28.	Râșcani	11				1		1	4
29.	Sângerei	32				1	2	4	6
30.	Soroca	43		1		1	3	4	10
31.	Strășeni	82		1	5	4	15	20	57
32.	Șoldănești	33				1	1	3	17
33.	Ștefan Vodă	63	1	4	3	7	11	8	36
34.	Taraclia	27				3	2	4	1
35.	Telenești	42	2		5	1	3	10	15
36.	Ungheni	53	1			1	7	11	32
37.	Comrat	37			3	3	2	4	19
38.	Ceadâr Lunga	45			2	3	4	4	19
39.	Vulcănești	19			1	3	2	4	1
40.	Tiraspol	11		1	2	1			10
41.	Râbnîța	8			2	3	1	2	
42.	Camenca	2			2				
43.	Slobozia	3				1			1
44.	Grigoriopol	8			2	2		2	2
45.	Bender	1			1				

Conform ordinului și dispoziției MS RM, în anul 2011 au fost efectuate 266 (cu 74 mai mult decât în 2010) deplasări ale specialiștilor din ICȘDOSM-șiC în teritoriu cu funcții organizator-metodice și de evaluare a calității serviciului medical antenatal și de maternitate, cu ieșiri în teren și analiza cazurilor de morbiditate și mortalitate, consultarea cazurilor de urgență a gravidelor din grupa de risc major și referirea lor la nivelul perinatalogic corespunzător. Rezultatul evaluărilor au fost discutate la consiliile medicale interraionale.[1]

De remarcat că rezultatele perinatale în anul 2011 comparativ cu 2010 au atins o anumită ameliorare. Astfel, mortalitatea perinatală s-a micșorat pe Republică cu 0,5 promile, iar pe raioanele țării cu 0,7 promile. Aceeași tendință este caracteristică și pentru mortalitatea neonatală precoce. Totodată rămân rezerve considerabile în micșorarea nivelului mortinatalității, care pe parcursul ultimilor ani este constant înaltă.

Tabelul 8

Mortalitatea perinatală, neonatală, mortalitatea (după datele înregistrate în organele OSC)

	Mortalitatea perinatală (la 1000 născuți vii și morți)		Mortalitatea neonatală (la 1000 născuți vii)		Mortalitatea (la 1000 născuți vii și morți)	
	2010	2011	2010	2011	2010	2011
RDD mun. Chișinău	11,2	11,6	5,1	4,5	6,1	7,1
RDD „Nord”	12,7	12,7	5,6	6,2	7,1	6,5
Mun. Bălți	10,7	6,0	3,2	3,3	7,6	2,7
Briceni	12,4	11,2	3,8	5,6	8,7	5,6
Dondușeni	14,2	21,5	14,2	16,8	-	4,8
Drochia	13,1	20,6	2,2	7,0	10,9	13,8
Edineț	13,5	8,3	9,0	3,6	4,5	4,7
Fălești	9,1	14,2	4,6	4,5	4,5	9,8
Florești	20,8	9,1	9,6	7,1	11,4	2,0
Glodeni	10,0	13,7	5,7	7,6	4,3	6,1
Ocița	13,7	16,6	5,9	6,3	7,8	10,4
Râșcani	11,7	18,5	3,6	9,4	7,8	9,3
Sângerei	17,5	14,3	6,2	8,5	11,3	5,9
Soroca	6,6	9,8	4,8	3,3	1,9	6,5
RDD „Centru”	13,7	12,7	6,4	5,6	7,4	7,1
Anenii Noi	10,1	9,6	3,0	6,4	7,0	3,2
Călărași	15,0	13,4	5,4	4,5	9,6	8,9
Criuleni	14,4	9,3	5,8	4,1	8,6	5,2
Dubăsari	11,9	17,8	2,4	2,6	9,5	15,3
Hâncești	11,6	13,9	4,1	4,4	7,5	9,5
Ialoveni	13,7	11,7	7,6	5,2	6,1	6,6
Nisporeni	12,0	14,3	8,1	4,3	4,0	10,0
Orhei	16,9	12,1	7,2	5,8	9,8	6,4
Rezina	6,8	6,9	1,7	3,5	5,1	3,5
Strășeni	12,8	15,6	6,9	9,1	6,0	6,6
Șoldănești	23,9	11,1	7,5	7,4	16,5	3,7
Telenești	16,3	13,8	12,8	7,0	3,5	6,9
Ungheni	13,1	14,7	7,3	6,1	5,9	8,7
RDD „Sud”	12,7	11,9	5,3	4,0	7,4	8,0
Basarabasca	12,3	11,2	-	3,8	12,3	7,4
Cahul	13,0	11,2	5,2	1,5	7,8	9,7
Cantemir	9,0	11,6	5,1	4,4	3,8	7,3
Căușeni	14,6	5,7	7,4	3,8	7,3	1,9
Cimișlia	17,5	5,3	12,3	3,5	5,2	1,8
Leova	16,2	25,4	7,4	6,5	8,8	19,1
Ștefan Vodă	8,3	16,2	-	5,8	8,3	10,4
Taraclia	10,7	10,8	2,2	4,3	8,5	6,5
RDD „UTA Găgăuzia”	16,5	11,5	7,8	5,8	8,7	5,8
Comrat	13,9	9,2	5,1	6,9	8,8	2,3
Ceadâr-Lunga	21,9	8,2	10,0	4,1	12,0	4,1
Vulcănești	8,5	32,9	8,5	8,4	-	24,7
Total pe municipii	11,1	10,7	4,8	4,3	6,4	6,4
Total pe raioane	13,5	12,8	6,2	5,6	7,4	7,2
Total pe republică	13,0	12,5	5,9	5,4	7,2	7,1

Concluzii

1. Policlinica consultativă pentru femei din cadrul Centrului de perinatologie republican reprezintă o verigă importantă în triajul și monitorizarea gravidelor și ginecopatelor de pe întreg teritoriul Republicii Moldova.

2. Dinamica indicatorilor care reflectă mortalitatea și morbiditatea maternă, perinatală și infantilă dictează necesitatea imperativă de revizuire a indicațiilor și termenelor de referire a gravidelor la centrele perinatale de nivelurile II și III pentru asistență medicală specializată.

3. Asigurarea calității serviciilor medicale este determinată de un șir de factori, printre care evaluarea periodică și discutarea cazurilor de proximitate, eficientizarea rezultatelor deplasărilor specialiștilor în raioanele republicii, organizarea seminarelor tematice pe problemele stringente în asistența sănătății mamei și copilului, organizarea perfecționării profesionale în centrele perinatale superioare.

4. Pentru ameliorarea situației în asistența medicală în domeniul obstetricii și ginecologiei se cere o lucrare eficientă cu specialiști în medicina de familie în supravegherea evoluției sarcinii, depistarea oportună a malformațiilor și altor patologii fetale, diagnosticul și tratamentele patologiilor extragenitale etc.

5. Un rol deosebit în profilaxia complicațiilor în sarcină, dezvoltarea patologiei ginecologice, precum și în prevenirea întreruperilor de sarcină le revine serviciilor de planificare a familiei și centrelor de asistență a tinerilor și adolescenților.

Bibliografie

1. Vern L. Katz. **Prenatal care**. In: Danforth's Obstetrics and Gynecology, 10th Edition. Editors: Gibbs, Ronald S.; Karlan, Beth Y.; Haney, Arthur F.; Nygaard, Ingrid E. Lippincott Williams&Wilkins, p.2-21, 2008.

2. Абыльдинова Г.Ж. **Цитогенетическая пренатальная диагностика хромосомной патологии в I и II триместрах беременности**. Национальный научный центр материнства и детства 4. Материалы IV СЪЕЗДА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ РОССИИ, Москва, стр.4, 2008г.

3. Алексеева Л.Л., Мангагаева М.Р., Афанасьева О.М., Содномова Л.Ц., Нагаслаева Е.В., Борголов А.В. **Течение беременности и исходы у женщин с артериальной гипертензией**. ГУЗ Республиканский перинатальный центр 10. Материалы IV СЪЕЗДА АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ РОССИИ, Москва, стр.10, 2008 г.

4. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. **Акушерство. Национальное руководство**. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 120 стр., 2009 г.

5. Кулаков В.И., Савельева Г.М., Манухин И.Б. **Гинекология. Национальное руководство**. Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 1008 стр., 2009 г.

Recepționat 28.09.2012



Moșin V. (1), Eșanu A. (2)
ASPECTE ETICE ALE REPRODUCERII UMANE ASISTATE MEDICAL
*Centrul național de sănătate a reproducerii și genetică medicală
(Catedra de Filozofie și Bioetică a USMF "N. Testemițanu")*

SUMMARY

ETHICAL ASPECTS OF MEDICAL ASSISTED HUMAN REPRODUCTION

Key words: *assisted reproduction/legal and ethical aspects*

Assisted reproductive technology (ART): are all the treatments or the procedures that include the in vitro processing of human oocytes, sperm or embryos for the purpose of achieving the pregnancy. The implementation of ART methods in all countries of the world have led to appearance of different ethical problems.

The article defines the ethical and the legal aspects of assisted reproductive technologies (ART) that are present in various countries of the world. It is provided a review of international legal practices and the position of various religions in the area of assisted reproduction. The main ethical issues that are discussed in this article: donation of gamete and embryos, freezing of reproductive cells and embryos, surrogacy and preimplantation genetic diagnosis.

In Republic of Moldova, the IVF method it is successfully practiced for the last 15 years. However, underdeveloped legal and regulatory frameworks create the difficultness in the effective use of this method. Considering the positive and negative experiences of the other countries, there is a need to develop and to approve legislatively, the regulations that are governing the activities of the assisted reproduction centers in our country.

РЕЗЮМЕ

Ключевые слова: *вспомогательная репродукция, юридические и этические аспекты.*

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ): все методы лечения и процедуры, которые включают в себя обработку in vitro человеческих ооцитов, спермы или эмбрионов, для того чтобы наступила беременность. Внедрение методов ВРТ во всех странах мира, привело к возникновению различных этических проблем.

В статье представлены этические и юридические аспекты вспомогательных репродуктивных технологий, имеющиеся в различных странах мира. Приведен обзор международной законодательной практики и позиция различных религий в области вспомогательной репродукции. Главные этические вопросы, дискутируемые в статье: донорство гамет и эмбрионов, замораживание репродуктивных клеток и эмбрионов, суррогатное материнство и преимплантационная генетическая диагностика.

В республике Молдова метод ЭКО успешно практикуется на протяжении последних 15 лет. Однако, недостаточно развитая законодательная и нормативная база затрудняет эффективное применение данного метода. Существует необходимость, учитывая положительный и отрицательный опыт других стран, разработать и законодательно утвердить положения, регламентирующие деятельность центров вспомогательной репродукции в нашей республике.

Introducere

Problema infertilității în Republica Moldova, ca și în întreaga lume, are nu numai o importanță medicală foarte mare, dar și un impact socio-demografic pronunțat. Aproximativ 15-20% cupluri suferă de infertilitate. În ultimii 15-20 ani se constată tendințe evi-

dente de creștere a ratei infertilității. În mare măsură acest fenomen se atribuie creșterii incidenței bolilor sexual-transmisibile, care condiționează obturarea trompelor uterine, planificării tardive a nașterii unui copil, factorilor ecologici, alimentari, sociali.

Actualmente una din cele mai efective metode de

tratament a cuplului infertil este reproducerea asistată. Prin termenul de reproducere asistată se au în vedere câteva tehnologii de concepere artificială, printre care un rol deosebit se acordă fertilizării in vitro (FIV).

Primele experimente de fertilizare in vitro au fost efectuate în Marea Britanie sub conducerea profesorilor Patrick Steptoe și Robert Edwards încă 30 ani în urmă. Primul copil conceput prin metoda FIV s-a născut în 1978. Luiza Brown a depășit recent vârsta de 30 ani și a născut în decembrie 2006 un băiat. În SUA prima reușită a metodei FIV a fost raportată în 1981. În fosta URSS primul copil conceput prin metoda FIV s-a născut în anul 1986, în Ucraina – în 1991. România a raportat despre nașterea primului copil obținut prin reproducerea asistată în 1996.

Anual în Europa se efectuează aproximativ 400000, iar în SUA peste 100000 proceduri FIV. În țările din Europa de Vest se efectuează peste 2000, iar în Israel peste 3000 de proceduri FIV la 1 mln de locuitori. Se estimează că cel puțin 4mln de copii s-au născut până în prezent datorită metodei FIV.

Metoda FIV a fost implementată în Republica Moldova în anul 1995 în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Pe parcursul a 15 ani de activitate fertilizarea in vitro a fost efectuată la mai mult de 3000 cupluri cu infertilitate și s-au născut mai mult de 1200 copii.

Folosirea metodei atât la noi în republică, cât și la nivel internațional implică un șir de probleme și dileme de ordin etico-moral și juridic. La momentul de față acordarea serviciilor de reproducere asistată este reglementată de legea ”Cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială nr.185-XV din 24.05.2001” și ordinul Ministerului Sănătății ”Cu privire la serviciile medicale de reproducere umană asistată” nr.202 din 05.07.04. Însă în aceste documente nu sunt oglindite un șir de probleme de ordin etic, în special cele privind donația de gameți și embrioni, crioconservarea embrionilor, maternitatea de substituție, diagnosticul genetic preimplantator.

Cu părere de rău, aspectele legale ale reproducerii umane asistate medical (RUAM) nu găsesc o interpretare univocă la nivel internațional. Lipsa de consensualitate pe fiecare din problemele vizate ale RUAM a determinat o situație când o bună parte din țări și-au elaborat politicile reproductive ținând cont de tradițiile culturale și religioase. Pe de altă parte, în foarte multe țări ale lumii aspectele etice ale RUAM nu sunt reglementate aproape deloc, fapt ce ridică controverse și probleme medico-sociale tot mai pronunțate. Conform recomandărilor Societății Europene de Reproducere Umană și Embriologie (ESHRE) fiecare țară la elaborarea politicilor în reproducerea asistată trebuie să țină cont nu numai de aspectele medicale, dar și de cele etice ale acestei probleme [3,14,15].

Definiții

Pentru descrierea diverselor procedee reproducti-

ve sunt stabilite anumite denumiri și interpretări:

Prin *reproducerea umană asistată medical* se înțelege actul medical ce cuprinde ansamblul tratamentelor și procedurilor de inseminare artificială sau de fertilizare in vitro, de manipulare medicală în laborator a materialului genetic feminin și masculin, în scopul fecundării artificiale a ovulelor, manipulare a spermei și/sau a embrionilor proveniți din fecundarea extracorporală și implantarea acestora.

Prin *tehnologii de asistare medicală a reproducerii umane* se înțelege un complex de servicii medicale orientate spre corectarea stărilor de infertilitate, incluzând inseminarea artificială, fertilizarea in vitro și transferul de embrioni;

Prin *mamă purtătoare* se înțelege femeia care consimte ca embrionul obținut prin reproducere umană asistată medical să fie implantat în uterul său și să ducă sarcina la termen, să nască și să cedeze voluntar drepturile sale legale asupra aceluia copil, în baza unui contract cu un cuplu infertil;

Prin *cuplul reproductiv asistat medical* se înțelege cuplul infertil care beneficiază de reproducere umană asistată medical și care a contribuit total, parțial sau deloc cu material genetic necesar reproducerii;

Prin *fertilizarea in vitro* se înțelege tehnica reproducerii asistată medical prin fecundarea unui gamet feminin (ovul) și a unui gamet masculin (spermatozoid) care se realizează în laborator, embrionul rezultat fiind transferat în uter în scopul implantării și dezvoltării sale ulterioare în făt;

Prin *donarea de spermă* se înțelege un contract confidențial prin care un bărbat, în principiu anonim, donează sperma unicentru de inseminare, acceptând fecundarea unei femei, care nu îi este parteneră de viață.

Legislația internațională

Este necesar de menționat că nu toate statele în care se desfășoară activități de reproducere umană asistată dispun de legislație în domeniul dat. Pe de altă parte, există diferențe semnificative în abordarea legislativă a RUAM în diverse țări ale lumii [14].

Mai jos sunt prezentate principiile de reglementare legislativă și normativă în unele țări ale Uniunii Europene, Australia, Canada, Regatul Unit și SUA.

Australia. Reproducerea asistată este reglementată de Legea privind interzicerea clonării, emisă în 2006 și Ghidul național de etică în folosirea reproducerii asistate în practica medicală. Centrele FIV sunt acreditate de un Comitet de acreditare a tehnologiilor reproductive. Este interzisă clonarea umană sub toate aspectele, donarea de oocite, spermă și embrioni în scopuri comerciale. Maternitatea surogat este permisă în unele state australiene, dar numai cea non-comercială.

Belgia are o reglementare recentă (2007) a reproducerii asistate, constând dintr-o lege specială și o secțiune consacrată în Codul Civil. Legislația este permisivă, având acces cuplurile heterosexuale, cuplurile de femei și femeile singure. Este permisă donarea de

gameți și embrioni, sub anonim. Numărul de embrioni transferați nu trebuie să depășească 2 la femeile sub 36 ani și maximum 3 la femeile după 40 ani.

Canada. În Canada a fost elaborat un Act național privind reproducerea umană asistată medical ce reglementează efectuarea acestei proceduri la scară națională. Sunt interzise clonarea în scopuri de reproducere și cercetare, crearea himerelor sau embrionilor hibridi, maternitatea surogat, vânzarea de oocite, spermă și embrioni. Reproducerea asistată poate fi folosită și în cadrul cuplurilor homosexuale și femeilor singure.

Elveția are o reglementare a RUAM destul de vastă, ce include Legea Federală în Reproducerea umană asistată medical (1998), Actul Federal în cercetări ce implică celulele stem (2003) și Legea Federală în reproducerea asistată (2004). Are un sistem mai restrictiv decât cel francez. Practicile interzise: clonarea în scopuri reproductive și de cercetare, donarea de ovule și embrioni, diagnosticul genetic preimplantator și maternitatea surogat. Este limitat numărul de embrioni transferați până la 3, iar embrionii pot fi congelați pe o perioadă de până la 5 ani, după care trebuie să fie distruși. Tehnicile cu donator de spermă sunt permise doar pentru cupluri căsătorite. Deși legea protejează donatorul, nu garantează dreptul la anonim, dreptul la informare și la cunoașterea originii fiind superior. Viitorul copil va putea accede la dosarul său, la vârsta de 18 ani, însă donatorul nu poate fi contactat fără acordul său, în virtutea dreptului la viață privată.

Franța. Domeniul reproducerii asistate este reglementat prin Legea Bioeticii (din 2004) și Legea despre donare, reproducere asistată și diagnostic prenatal (1994). În baza legii Bioeticii a fost creată o agenție de biomedicină care este responsabilă pentru licențierea și monitorizarea centrelor FIV. Legea interzice clonarea în scopuri reproductive și cercetare, selecția preimplantator a embrionilor la dorință (se permite doar în caz de patologie ereditară cuplată cu sexul). Accesul la RUAM este permis ca ultimă metodă terapeutică doar cuplurilor heterosexuale, de vârstă reproductivă, ce trăiesc împreună cel puțin 2 ani. Donarea de embrioni se permite ca excepție, doar pentru cupluri căsătorite, embrionii trebuind să provină de la alt cuplu. Se promovează anonimul donatorului, copilul neavând dreptul să cunoască identitatea acestuia. Este interzis maternitatea surogat.

Germania, având experiență tragică a rasismului și eugeniei din vremea nazismului, a preferat o legislație restrictivă. Actele legislative cheie includ: Legea protecției embrionului din 1990, Legea adopției din 2006 și Ghidul RUAM adoptat de Curtea medicală. Se permite accesul cuplurilor heterosexuale și doar donarea de spermă. Embrionii sunt considerați persoane umane din momentul concepției, aceștia neputând fi creați decât în scopul de a fi folosiți la reproducere. Legea interzice clonarea în scopuri medicale și de cercetare, donația oocitelor, crioconservarea ovulelor fertilizate,

diagnosticul genetic preimplantator și selecția sexului (cu excepția patologiilor genetice sex-linkate). Toate formele de maternitate surogat de asemenea sunt interzise. Doar 3 embrioni pot fi fertilizați și transferați într-un ciclu menstrual.

Italia a adoptat legea privind procrearea asistată medical în 2004, fiind foarte restrictivă. Sunt interzise clonarea în scopuri de reproducere și cercetare, manipulațiile pe embrioni, folosirea spermei și ovulelor în scop de donare. Folosirea de material genetic este permisă doar în cadrul cuplurilor heterosexuale ce au atins vârsta de 18 ani cu infertilitate documentată, care au refuzat oportunitatea adopției, ca primă opțiune. Crioconservarea embrionilor este admisă, ca excepție, doar în cazul unor patologii/maladii severe ce nu permit transferul de embrioni în cadrul programului inițiat al FIV. Toate formele maternității surogat sunt interzise. Folosirea diagnosticului genetic preimplantator în scopul selecției de embrioni este în general interzisă, fiind admisă doar la decizia curții judecătorești de la caz la caz. Testările genetice în scopuri nemedicale, de asemenea, sunt interzise.

Regatul Unit al Marii Britanii este unul din puținele state europene cu o legislație permisivă. Există legi speciale pentru surogat și RUAM, ultima fiind radical modificată în noiembrie 2008. A fost creată o Autoritate de Fertilizare Umană și Embriologie (HFEA) responsabilă pentru licențierea clinicilor FIV și supravegherea tuturor procedurilor FIV în plan național. Legea interzice clonarea umană. Se permite accesul cuplurilor heterosexuale, cuplurilor de femei și femeilor singure. Se permite donarea de gameți și de embrioni, însă, prin noua lege din 2008, donarea nu mai este anonimă, existând dreptul copilului la cunoașterea originii. Pentru copii proveniți din tehnici cu donatori se impune prin lege trecerea în certificatul de naștere a mențiunii „cu donator”. Pentru cuplurile de femei s-a creat un sistem special de filiație (primul părinte și al doilea părinte). Mai mult, în școli nu mai este permisă folosirea cuvintelor de *mamă* și *tată*, ci doar cel de *părinte*, pentru a se evita discriminarea copiilor cu părinți de același sex. Crioconservarea embrionilor și diagnosticul preimplantator genetic sunt permise. HFEA permite donarea oocitelor și embrionilor, precum și maternitatea surogat, dar nu în scopuri comerciale. Numărul de embrioni transferați este limitat până la 2 până la vârsta de 40 ani și până la 3 la femeile după 40 ani.

Rusia are o legislație permisivă referitor la reproducerea asistată. Ea este reglementată în Legea ocrotirii sănătății din 1993, Codul civil din 1995 și Ordinul Ministrului Sănătății din 2003 referitor la tratamentul infertilității prin reproducerea asistată. Sunt permise atât donația de gameți (spermă și oocite) și embrioni, crioconservarea materialului genetic, cât și maternitatea de substituție și diagnosticul genetic preimplantator.

Spania este o altă țară cu legislație permisivă, având reglementări apropiate de cele din Regatul Unit. Legile - cheie referitoare la reproducerea asistată includ: Legea tehnologiilor reproductive asistate (2006), Legea biomedicinii (2007). În Spania donarea se face sub anonim, copiii concepuți astfel fiind ca și cei naturali. Este interzis surrogatul, dar este permisă reproducerea post-mortem.

Ucraina, la fel ca și Rusia, are una din cele mai permissive legislații din lume referitor la reproducerea asistată. Sunt permise atât donația comercială de oocyte, spermă și embrioni, cât și maternitatea surogat.

În *România* este pregătit un proiect de lege privind reproducerea umană asistată medical, care urmează în viitorul apropiat să fie votat în parlament. La moment, sunt permise donația necomercială de gameți, iar maternitatea surogat și diagnosticul preimplantator rămân nereglementate.

În *Republica Moldova* acordarea serviciilor de reproducere asistată este reglementată de legea "Cu privire la ocrotirea sănătății reproductive și planificarea familială" nr.185-XV din 24.05.2001 și ordinul Ministerului Sănătății "Cu privire la serviciile medicale de reproducere umană asistată" nr.202 din 05.07.04.

Tab.1.

Abordări legislative internaționale ale reproducerii asistate

Țara	Maternitatea surogat	Donația de oocyte și spermă	Diagnosticul preimplantator
Rusia	Permisă comercial și necomercial	Permisă comercial și necomercial, anonim și neanonim	Nu este reglementat
Ucraina	Permisă comercial și necomercial	Permisă comercial și necomercial, anonim și neanonim	Nu este reglementat
Cehia	Nu este reglementată	Permisă donația anonimă și necomercială	Permis
Olanda	Permisă în bază necomercială	Permisă donația anonimă necomercială	Permis
Regatul Unit al Marii Britanii	Permisă în bază necomercială	Permisă donație anonimă necomercială	Permis
Spania	Interzisă	Permisă donația anonimă comercială și necomercială	Permis
Franța	Interzisă	Permisă donația anonimă necomercială	Permis
Italia	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Germania	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Austria	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Elveția	Interzisă	Interzisă	Interzisă
Republica Moldova	Ne reglementată	Permisă necomercial, anonim și neanonim	Nereglementat

Așadar, abordările legislative internaționale referitoare la reproducerea umană asistată poate fi grupate în 3 categorii: permisă, restrictivă și nereglementată.

Dintre țările cu cea mai permisivă legislație referitoare la reproducerea umană asistată fac parte Rusia și Ucraina, iar din cele cu legislație restrictivă Italia, Germania, Austria și Elveția.

Diferențele legislative semnificative, în special la compartimentul donație de gameți și maternitatea de substituție, au creat premiză pentru "turismul reproductiv". Astfel, pacienții din țările cu legislație reproductivă restrictivă migrează pentru soluționarea problemelor specifice reproductive (donație de oocyte/embrioni) în țările cu legislație permisivă. Acest fenomen a luat o amploare extrem de mare în Ucraina și Rusia. Aspectele și consecințele medicale, demografice și etice ale acestui fenomen nu sunt clare, dar se discută tot mai mult în presa internațională[3].

De aceea, este necesară o abordare complexă și

intifică, legislativă și etico-morală a problematicii reproducerii umane asistate medical la nivel național și internațional, cu elaborarea unui set de recomandări pentru îmbunătățirea și acoperirea vidului legislativ.

Biserica și RUAM

Pozițiile teologice referitoare la subiectul PUAM diferă de la o religie la alta, fără însă să diferințele de atitudine să fie notabile: majoritatea religiilor fundamentale nu aprobă ingerința artificialului în actul reproductiv (mai ales în cazul RAM extraconjugale), act care ar trebui să se desfășoare natural, așa cum a hotărât Divinitatea.

Biserica Romano-Catolică preponderentă în Europa și America are o poziție fermă de neacceptare a oricărui manopere de RUAM. Vaticanul, în 1956, prin vocea sa cea mai autorizată (Papa Pius al XII-lea) a declarat RUAM ca fiind imorală și ilegală, pentru că separă procrearea umană de comuniunea intimă dintre partenerii de viață[8].

Biserica Ortodoxă este dominantă în Europa de Est și de Sud-est Belarus, Bulgaria, Georgia, Grecia, Macedonia, Republica Moldova, România, Rusia, Serbia, Muntenegru și Ucraina. Referitor la RUAM are o poziție mai nuanțată, fiind de acord cu tratamentul medical și chirurgical al infertilității, însă interzicând FIV sau alte tehnici de PUAM. Tehnicile ce implică donare de gameți sunt considerate adulter [8].

În cadrul **Protestantismului și Bisericii anglicane** se accepta tratamentul tradițional al infertilității, însă nu este permisă donarea de gameți.

În cadrul **Iudaismului** (preponderent în Israel) se acceptă însămânțarea artificială și FIV doar cu sperma provenind de la soț. Religia iudaică nu interzice surrogatul, cu condiția că acel copil să revină tatălui sau genetic (care a dat sperma). Screeningul genetic este acceptat. Nu se admite reducerea fetală [9].

Comunitățile **Islamice** au preponderență mare în Orientul Mijlociu, Africa de Nord, Asia, China, Balcani și Rusia. Cultura islamică predomină în Afganistan, Albania, Algeria, Azerbaidjan, Bahrain, Bangladesh, Egipt, Indonezia, Iran, Irak, Arabia Saudită [10]. Atunci când procrearea nu se poate realiza pe cale naturală, **Islamul** încurajează apelarea la metodele reproductive, mai ales că adopția nu este permisă. Totuși, este admisă inseminarea artificială și fertilizarea intraconjugală; orice implicare a unui donator este considerată adulter. Embrionii supranumerari pot fi folosiți de cuplu sau pot fi donați pentru cercetare (cu acordul expres al cuplului). Crioconservarea embrionilor este permisă, dar embrionii congelați pot fi folosiți doar în cadrul cuplului. Reducerea selectivă a embrionilor este permisă în situații când sănătatea și viața femeii sunt puse în pericol. Nu sunt admise donarea de oocite și spermă, FIV la femeile necăsătorite, toate formele de surrogat și formarea de bănci de spermă [10].

Hinduismul predomină în Pakistan, Seri-Lanka și Nepal. Se acceptă tehnicile de PUAM, cu condiția că gameții să provină de la un cuplu căsătorit. Este acceptată chiar și donarea de spermă, însă doar dacă provine de la o rudă apropiată a șotului. În practica medicală însă e permisă donarea anonimă a spermei, oocitelor și embrionilor [11].

Budismul e originar din India, ulterior s-a răspândit într-o mare parte a Asiei Centrale și de Sud-Est. Este cea mai permisivă dintre marile religii, care permite FIV atât la femeile căsătorite, cât și la cele necăsătorite, precum și donarea de spermă. Copilul rezultat în urma donării de gameți are dreptul, la maturitate, să-și cunoască părinții genetici.

Așadar, și în aspect religios reproducerea asistată este tratată în mod diferit. Cea mai loială abordare a RUAM o are Budismul și Hinduismul. În același timp Catolicismul și Ortodoxismul sunt cele mai restrictive religii. Acest fapt explică prezența unei legislații foarte restrictive în unele țări europene catolice ca Italia, Germania, Austria și Elveția.

Problemele etice ale reproducerii asistate

Reproducerea umană asistată medical reprezintă ansamblul tehnicilor și practicilor clinice sau biologice care permit procrearea în afara procesului natural (lipsind actul sexual), prin intervenția și la indicația medicului. Există mai multe metode de RUAM și practici asociate acestora (inseminarea artificială, fertilizarea *in vitro* (FIV), donația gameților și embrionilor, mama purtătoare sau de substituție). Diferențele dintre aceste tehnici presupun firește și apariția unor deosebiri de abordare etico-juridică.

Principalele probleme etice și juridice ridicate de tehnologiile reproductive sunt legate de donația de gameți (oocite și embrioni), maternitatea de substituție,

Donația de gameți și embrioni

Una din procedurile RUAM ce implică discuții de ordin moral și juridic este donația de gameți (oocite și spermatozoizi), deci a materialului genetic străin pentru unul din membrii familiei. În cazul donării de embrioni materialul genetic este străin ambilor membri ai familiei.

Donația gameților este indicată în cazul sterilității absolute masculine sau feminine, sau pentru profilaxia transmiterii unor patologii genetice grave. Pentru femeile cu sindromul epuizării funcției ovariene, lipsei ovarelor – unica posibilitate de a obține sarcina este folosirea oocitelor sau embrionilor de la donator. Donația de spermă este rezervată situațiilor de azoospermie ireversibilă, sau riscului de transmitere a unor maladii genetice severe urmașilor [12, 13].

Aspectele legale ale acestei probleme diferă de la țară la țară. În unele țări (Danemarca, Franța, Ungaria, Rusia, Ucraina și Spania) donația de oocite și embrioni este permisă în scop comercial. O grupă impunătoare de țări (tab.2), în special din Europa de Vest, permit donația de oocite și embrioni, dar numai în scop necomercial (fără plata actului donării). Printre acestea se află și Republica Moldova. Lipsa legislației în acest domeniu este specifică majorității țărilor în curs de dezvoltare [12,13].

Normativele adiacente actului donării, de asemenea variază de la o țară la alta. În Franța, ca exemplu, de donația de oocite se pot folosi numai perechile heterosexuale, aflate în căsătorie, sau care aduc dovezi de concubinaj pe o perioadă de cel puțin 2 ani. Deci de donația de oocite nu pot beneficia femeile solitare și cele lesbiene. Atât donația de spermă, cât și cea de oocite trebuie să fie anonime. Donatorii trebuie să fie căsătoriți, iar acceptul de donare trebuie să fie făcut în scris. Cuplul ce primește oocite donate trebuie să scrie o cerere, consemnată de un notar și un jurist.

Un principiu important al donării de celule reproductive este respectarea drepturilor donatorilor [2]. Poziția experților în domeniu este, ca identitatea donatorului să rămână anonimă. Recipientii nu au dreptul de a afla sau de a solicita date de identificare a donorului din alte surse. Donatorul nu va avea nici o

obligatie față de produsul de concepție. În unele țări în scopul menținerii anonimatului donatorilor, există o practică nefericită de a distruge dosarele acestora. Tot în acest scop se practică uneori utilizarea unui amestec de spermă, provenind de la mai mulți donori. Toate aceste metode sunt însă în detrimentul copilului[18].

Un alt aspect este necesitatea de a proteja și drepturile recipientelor. Ele trebuie informate cu privire la limitările și potențialele complicații pe care le implică donarea de gameți și embrioni, pentru că aceasta nu este întotdeauna încununată de succes și anumite tratamente adiționale pot fi necesare. Băncile de spermă nu pot garanta că sperma pe care o furnizează nu este purtătoare a vreunei boli sau anomalii genetice, aceasta pentru că testările genetice și metodele de screening pentru maladii, deși avansate și cu grad mare de sensibilitate, nu sunt complet sigure. Recipientii trebuie să înțeleagă că sunt pe deplin responsabili de produsul de concepție rezultat în urma utilizării spermei donate[7,18].

Tabelul 2.

Legislația referitor la donația de oocite și embrioni

Permisă comercial	Permisă numai în scop necomercial	Interzisă	Lipsa legislației
Danemarca	Australia	Austria	Argentina
Franța	Belgia	Germania	Brazilia
Ungaria	Canada	Italia	Chili
Rusia	China	Japonia	Columbia
Ucraina	Cehia	Norvegia	Croatia
Spania	Estonia	Elveția	Ecuador
	Finlanda	Tunisia	Egipt
	Grecia	Turcia	India
	Israel		Iordania
	Olanda		Malaiezia
	Noua Zeelandă		Mexic
	Letonia		Maroc
	Singapore		Peru
	Slovenia		Filipine
	Coreea de Sud		Portugalia
	Suedia		România
	Marea Britanie		Africa de Sud
	Vietnam		Tailanda
	R. Moldova		Uruguay
			Venezuela

Băncile de spermă au criterii foarte variate de selecție a donatorilor. Toate sunt foarte selective, dar unele mai mult decât altele. De exemplu, California Cryobank din SUA acceptă numai donatori care sunt studenți sau absolvenți de studii universitare și care sunt îngrijiți, înalți, heterosexuali și cu vârste cuprinse între 19 și 34 de ani. În același timp de CryoGam Colorado oferă un bazin genetic „normal” și filosofia lor reflectă lipsă de interes pentru elitism. Diferența dintre aceste două tipuri de ofertanți ridică întrebări în domeniul eticii: nu este ultraselecția donatorilor de spermă o formă de eugenie? Până în momentul de față această dilemă nu a fost rezolvată. Băncile de sper-

mă pot să aplice orice criterii de selecție, atâta timp cât asigură standardele de laborator și respectă regula consimțământului informat[7,18].

Unii autori au recomandat folosirea de spermă de la fratele șotului, când acesta există (în intenția de a păstra anumite caractere și “linia sanguină” a familiei). Oponându-se, alții au afirmat că medicii nu ar trebui să accepte sugestia ca fratele șotului să fie folosit ca donator fără ca soția să știe, aceasta fiind o violare a confidenței maritale, punct de vedere însușit de comitetele de bioetică.

O altă dilemă legată de donare este cantitatea de spermă pe care să o doneze un bărbat. Dacă din sperma unui donator se nasc prea mulți copii, riscul de consangvinitate crește. Au existat cazuri în care persoane concepute de același tată s-au căsătorit neștiind că sunt rude. De aceea unele bănci de spermă limitează la zece numărul de copii concepuți cu sperma unui donator[7].

Crioconservarea gameților și embrionilor

Crioconservarea gameților și embrionilor este un procedeu tot mai larg folosit în practică.

Înghețarea spermei este foarte importantă în cazul creării unor bănci de spermă, deoarece oferă posibilitatea de a folosi în orice timp sperma cu caracteristicile solicitate ale donatorului. Folosind însă sperma înghețată de la donator se reduc substanțial riscurile de transmitere a unor infecții (în special HIV). Crioconservarea spermei șotului poate fi utilizată în situațiile când cuplul nu și-a împlinit doleanțele reproductive, sau suferă de infertilitate, iar șotul va trebui să urmeze un tratament (de exemplu radiație, sau chimioterapie pentru tratamentul cancerului) ce poate influența negativ sistemul reproductiv[5].

Folosirea metodelor de înghețare poate scădea calitatea spermei, însă probabilitatea de obținere a unei sarcinii rămâne destul de înaltă, mai ales dacă este folosită metoda de injectare intracitoplasmică a spermatozoizilor (ICSI). Studiile au arătat că folosirea pentru fertilizare a spermei înghețate nu sporește riscurile de malformații congenitale la copii, care, de altfel, prin nimic nu se deosebesc de cei unde a fost folosită sperma proaspătă (necongelată)[5].

Crioconservarea spermei este pe larg folosită în practica medicală a mai multor țări din lume. În corespundere cu legea este permisă crioconservarea spermei în 19 țări, însă în majoritatea țărilor din lume acest procedeu rămâne nereglementat. Cel mai pronunțat vid legislativ ține numărul maxim de sarcini, care poate fi obținut de la un donator de spermă, perioada maximă de crioconservare și protejarea dreptului donatorului[5].

În ultimii ani tot mai pe larg în clinicile de fertilizare in vitro se folosește crioconservarea oocitelor și embrionilor. Premisele pentru crioconservarea embrionilor sunt cele mai accentuate în țările unde este limitat numărul de embrioni transferați. Legislația interna-

țională referitoare la înghețarea de oocite și embrioni, ca și în cazul folosirii altor tehnologii reproductive, se împarte în permisivă, restrictivă și nereglementată. Legea permite crioconservarea oocitelor în Brazilia, Germania, Franța, Danemarca, Cehia, Arabia Saudită, Austria, Israel, Ungaria, Elveția, Suedia și Taiwan. Durata de păstrare a oocitelor variază de la 1 până la 5 ani. Conform legislației crioconservarea oocitelor nu este admisă în Spania și Norvegia. În Olanda, Regatul Unit al Marii Britanii, Mexic și Turcia nu sunt elaborate documente oficiale la acest capitol[5].

Crioconservarea embrionilor este pe larg folosită în multe centre de fertilizare in vitro. Embrionii congelați pot fi folosiți în situațiile de eșec al procedurii FIV, oferind o șansă suplimentară de obținere a sarcinii, fără a efectua stimularea hormonală repetată. Însă aspectele legale ale acestui aspect variază semnificativ de la o țară la alta. Cele mai importante întrebări în cazul înghețării de embrioni sunt:

- Care este soarta embrionilor înghețați atunci când cuplul a decedat?
- Cui îi vor aparține embrionii în caz de divorț al cuplului?
- Cât de sigură este crioconservarea embrionilor?
- Care trebuie să fie perioada minimă și cea maximă pentru care se admite congelarea embrionilor?

Maternitatea de substituție

Sinonime: mamă-purtătoare, mamă-surogat.

Maternitatea de substituție a fost creată ca un mijloc nenatural de a permite unui cuplu să aibă copii, utilizând una din tehnicile de procreare medical asistată, care implică participarea a trei subiecți: soțul și soția care doresc să devină părinți și femeia care acceptă să poarte sarcina și să nască pentru acest cuplu. Mama-surogat este femeia în uterul căreia se transferă embrionul format în urma fertilizării unui ovul provenit de la ea însăși (surogatul genetic) sau de la o altă femeie (surogatul gestațional), care dă naștere copilului, pentru ca ulterior acestui moment să îl predea cuplului infertil, cuplu care a apelat la serviciile RUAM, deoarece partenera bărbatului care furnizează sperma nu putea duce ea însăși sarcina[16,17].

Maternitatea de substituție este indicată în următoarele situații:

- femeia din cuplu prezintă o malformație uterină ce face imposibilă păstrarea sarcinii sau a suferit o histerectomie;
- Femeia din cuplu prezintă o afecțiune care face ca sarcina să-i pună în pericol sănătatea sau viața;
- Femeia din cuplu urmează un tratament ce pune în pericol dezvoltarea embrionului și a fătului.

Folosirea maternității de substituție este o temă de discuții aprinse atât la nivel internațional, cât și la nivel național. Argumentele în favoare au la bază autonomia cuplului care apelează la această procedură, și care este considerat îndreptățit să recurgă la orice formă de înțelegere, atâta timp cât aceasta nu dăunează

nimănu. Unii autori susțin că copilul și mama surogat pot fi protejați în mod adecvat dacă reglementările și controlul sunt bine stabilite și practicate. Argumentele contra sunt bazate în principal pe două probleme: cel mai bun interes al copilului și drepturile și sentimentele mamei surogat [16,17].

La momentul actual maternitatea surogat se practică doar în 15 țări ale lumii. Maternitatea surogat poate fi folosită în scopuri comerciale doar în Ungaria, India, Rusia și Ucraina. În aceste țări clinicile de reproducere asistată sunt în drept să caute potențialele mame de substituție și să comercializeze aceste servicii. În alte țări, ca de exemplu Marea Britanie, Canada, Grecia, Israel, Olanda, în calitate de mamă surogat poate fi o rudă (sora) sau o persoană găsită de cuplu. În aceste țări clinicile de reproducere pot oferi aceste servicii de maternitate de substituție, dar nu au dreptul de a se implica în căutarea mamei surogat și pot percepe taxe doar pentru actul medical. Un grup mare de țări (Franța, Germania, Italia, Spania etc.) prezintă politici restrictive referitor la maternitatea de substituție. În aceste țări maternitatea de substituție este interzisă din considerente religioase și culturale și poate fi condamnată penal. Însă în cele mai multe țări din lume, folosirea maternității de substituție, până în prezent nu este încă reglementată în mod juridic. Printre aceste țări se numără și Republica Moldova [16,17].

Folosirea pe larg a maternității de substituție alături de opoziția culturală și religioasă se confruntă cu serioase probleme, controversate și dileme de ordin etic și legal. Principale întrebări ce apar în acest context sunt:

- Ce se întâmplă dacă mama surogat sau cuplul beneficiar se răzgândesc?
- Ce se întâmplă în caz de pierdere a sarcinii sau de sarcină multiplă?
- Ce se întâmplă dacă copilul prezintă anomalii severe?
- Care sunt drepturile copilului?

Diagnosticul genetic preimplantator

Metodele unanim acceptate și folosite în prezent pentru identificarea bolilor genetice includ biopsia vilozităților coriale sau amniocenteza. În cazul acestor metode de diagnostic un eventual rezultat patologic este oferit cuplurilor după 12 săptămâni de gestație. În cazul în care produsul de concepție este purtătorul unei boli care poate avea un prognostic rezervat, se poate decide, de către medic, în colaborare cu pacientul și eventual cu avizul unei Comisii de etică medicală, avortul[4,6].

Diagnosticul genetic preimplantator (DGP) poate oferi alternativa unui cuplu afectat de o boală genetică, de a avea un copil care să nu fie purtătorul acelei boli. DGP este metoda prin care se verifică cromozomii unui embrion de 3 zile produs prin tehnici de reproducere umană asistată, pentru a detecta boli genetice severe, in-

compatibile cu viața sau cu potențial letal ulterior. Una sau două celule sunt extrase din embrion și sunt studiate pentru detectarea anomaliilor cromozomiale[4,6]. DGP implică analiza unui blastomer obținut din embrion, la care se studiază cariotipul pentru a detecta diverse mutații genice și cromozomiale.

Tabelul 3.

Maternitatea de substituție la nivel internațional

Permisă în scop comercial	Este permisă doar în scop necomercial	Interzisă	Lipsa legislației
Ungaria	Australia	Austria	Argentina
India	Belgia	China	Brazilia
Ucraina	Canada	Finlanda	Chili
Rusia	Danemarca	Franța	Columbia
	Grecia	Germania	Croația
	Israel	Italia	Ecuador
	Olanda	Japonia	Egipt
	Noua Zeelandă	Letonia	India
	Marea Britanie	Estonia	Iordania
	Cehia	Norvegia	Malaiezia
		Polonia	Mexic
		Singapore	Maroc
		Slovenia	Peru
		Spania	Filipine
		Suedia	Portugalia
		Elveția	România
		Taiwan	Africa de Sud
		Tunisia	Tailanda
		Turcia	Uruguay
			Venezuela
			Rep. Moldova

În ultimii ani, aria de aplicabilitate a DGP s-a extins de la indicațiile medicale către indicații non-medicale[4,6]. Unele centre de reproducere umană asistată au diversificat oferta medicală, incluzând și posibilitatea selecției sexului copilului, care se poate realiza prin diagnostic genetic preimplantator. Dar în lipsa unui consens de reglementare la nivel European, unele țări sunt mai permisibile și altele mai restrictive în această direcție.

Statele membre europene au diverse reglementări pentru acest subiect[4,6]. Unele state interzic total aceste proceduri, altele sunt parțial de acord cu respectarea indicațiilor medicale, iar unele state sunt mai permisibile. Cele mai permisibile legislații sunt în Regatul Unit al Marii Britanii, Suedia, Danemarca, Franța și Norvegia. Cele mai restrictive state sunt cele de religie catolică majoritară, precum Austria, Germania sau Elveția, unde efectuarea unui DGP în scopuri nonmedicale este sancționată prin Codul Penal. În Germania există încă din 1990 un act normativ, "Embryo Protection Act" care reglementează diagnosticul genetic. Țări în care DGP-ul este reglementat: Belgia, Cipru, Finlanda, Grecia, Olanda, Portugalia, Spa-

nia. Din păcate, în R. Moldova, există un vid legislativ și pe această temă[4,6].

Încheiere

Reproducerea umană asistată medical este o tehnologie nouă și foarte avansată ce poate permite obținerea sarcinii în situațiile când alte metode de tratament al infertilității nu sunt posibile, limitate în succes, sau inefective. Folosirea pe larg a metodelor RUAM implică nu numai aspecte medicale, dar ridică și un șir de probleme de ordin etic și moral. În cazul unui vid legislativ și al nereglementărilor juridice la acest subiect, sunt create bariere pentru realizarea dreptului cuplului de a beneficia de rezultatele progresului științific. Pe de altă parte anumite procedee aplicate în cadrul RUAM pot veni în contradicție cu normele etico-morale existente și crea premise pentru interpretări eronate, abuzuri și prejudicii[1].

Printre aspectele de etică ce nu sunt reflectate în recomandările internaționale pot fi menționate:

- Poate o persoană solitară, necăsătorită să beneficieze de serviciile RUAM?
- Pot oare homosexualii să aibă acces egal la serviciile RUAM?
- Trebuie să fie restricții de vârstă pentru folosirea RUAM?
- Care va fi plata pentru donație și cerințele față de respectarea confidențialității donatorilor?
- Care este durata maximală de înghețare a embrionilor?

De aceea, noi considerăm că la elaborarea politicilor în domeniul RUAM, trebuie să fie luate în considerare următoarele principii:

Principiul 1. Tehnicile de procesare artificială umană pot fi utilizate în favoarea unui cuplu heterosexual când alte metode de tratament al infertilității au eșuat, există un risc serios de a transmite copilului o gravă maladie ereditară sau o altă maladie ce poate antrena moartea ori un handicap grav și când tehnica este lipsită de riscuri semnificative de a compromite sănătatea mamei sau a copilului. Aceste tehnici nu pot fi utilizate pentru alegerea sexului, cu excepția nevoii de a evita o maladie ereditară gravă legată de sex.

Principiul 2. Trebuie să existe bariere de vârstă pentru folosirea tehnicilor RUAM. Cea mai precoce vârstă ar trebui să fie de 20 ani, iar cea mai tardivă de 50 ani.

Principiul 3. Tehnica procreării artificiale se face sub răspunderea unui medic și în instituții autorizate de stat;

Principiul 4. Tehnicile menționate implică consimțământ liber și clar, în scris, al cuplului după o informare asupra implicațiilor medicale, juridice, sociale și, dacă e necesar, și genetice ce riscă a afecta interesele copilului susceptibil de a se naște.

Principiul 5. Medicul ce utilizează o astfel de tehnică va evita riscul transmiterii unei boli ereditare sau infecțioase și al oricărui pericol pentru sănătatea

femeii sau a copilului susceptibil a se naște. În acest sens, el va ține un dosar complet.

Principiul 6. O persoană ce are un risc de infertilitate în viitor poate depune gameții săi pentru conservare în vederea utilizării lor personale în viitor. Dacă ea decedează între timp, gameții săi nu vor putea fi utilizați pentru procreare artificială. Procrearea artificială cu sperma șotului sau concubinului decedat nu este permisă.

Principiul 7. Donarea de ovule, spermă, embrioni nu se poate face cu vreun profit. Numărul de copii de la un donator trebuie limitat. În principiu, fecundarea *in vitro* se va face cu gameții cuplului, dar, în cazuri excepționale, în acest scop poate fi autorizată donarea de gameți, ca și utilizarea de embrioni.

Principiul 8. Medicul ce utilizează tehnica va păstra anonimul donatorului, ca și secretul asupra tehnicii de procesare artificială. Numai în caz de necesitate, pentru sănătatea copilului, se pot furniza date privind caracteristicile genetice ale donatorului.

Principiul 9. În caz de utilizare de spermă donată, șotul e considerat tatăl legitim și dacă a consimțit la procrearea artificială el nu poate contesta legitimitatea copilului. Dacă un cuplu nu e căsătorit, nici concubinul ce a consimțit nu se poate opune paternității, în afara cazului în care dovedește ca acel copil nu e născut prin procreare artificială. În rest, nici o legătură de filiație nu se poate stabili între donatorul de gameți și copil. Deci nici o acțiune judiciară nu se poate intenta nici contra donatorului, nici contra copilului.

Principiul 10. Crioconservarea gameților și embrionilor poate fi aplicată în cadrul RUAM. Însă trebuie să fie reglementată perioada maximal admisibilă de timp pentru stocare.

Principiul 11. Între o mamă de substituție și o persoană sau cuplu nu se poate stabili nici un contract sau acord privind copilul. Mama de substituție nu poate pretinde nici un avantaj material.

Principiul 12. Producerea de embrioni în scop de cercetare nu e permisă. Utilizarea embrionilor nu se poate face decât în scop terapeutic, cu consimțământul cuplului și al donatorului de gameți.

Bibliografie

1. D'Onofrio F., Giunta R. La bioetica net futuro dell'uomo. Napoli: 1999. - 405 p.

2. Huidu A. Reproducerea Umană Asistată Medical. Etică în criminalitate versus etică biologică. Iași: 2010, Lumen - 382p.

3. ESHRE Countries legislation on assisted reproduction. http://www.eshre.eu/guidelines_and_legal/page.aspx/16

4. Preimplantation genetic diagnosis. Human Reproduction. // ESHRE Task Force 5 2003, Vol.18, No.3.

5. Ethical considerations for the cryopreservation of gametes and reproductive tissues for Human Reproduction. // ESHRE Task Force 7, 2004, Vol.19, No.2.

6. Preimplantation genetic diagnosis. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/preimplantation-genetic-diagnosis.html>

7. **Pennings P., Wert G.** Evolving ethics in medically assisted reproduction. // Human Reproduction Update, 2003, Vol.9, No.4. pp. 397-404.

8. Christianity and IVF. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/christianity.html>

9. Judaism and IVF. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/judaism.html>

10. Islam and Assisted Reproductive Medicine. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/islam.html>

11. Hindu and IVF. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/hindu.html>

12. Eggs for assisted reproduction. <http://www.ivf-worldwide.com/Education/eggs-for-assisted-reproduction.html>

13. Gamete and embryo donation. Human Reproduction. // ESHRE Task Force III, 2002, Vol. 17, N. 5.

14. **Schenker J.G.** Assisted reproduction practice in Europe: legal and ethical aspects. // Human Reproduction Update. 1997, Vol. 3, No. 2.

15. **Feruleasa I., Florescu S., Moldovan M.** Dileme etice ale fertilizării in vitro. Managementul în sănătate XIV/2, 2010.

16. Surrogacy. <http://www.biopolicywiki.org/index.php?title=Surrogacy>

17. Surrogacy. Human Reproduction. // ESHRE Task Force on Ethics and Law 10, 2005. Vol.20, No.10.

18. **Guțan S.** Reproducerea umană asistată și filiația. Autoreferatul tezei de doctorat. Universitatea "Lucian Blaga", Sibiu, 2009. - 35p.

Recepționat 19.08.2012



Gian Carlo di Renzo¹, Luis Cabero Roura², Fabio Facchinetti³, Asociația de medicină perinatală - grupul de studiu cu privire la "Nașterea înainte de termen": Aris Antsaklis⁴, Gregor Breborowicz⁵, Eduard Gratacos⁶, Peter Husslein⁷, Ronnie Lamount^{8,9}, Anton Mikhailov¹⁰, Nuno Montenegro¹¹, Nebojsa Radunovici¹², Mike Robson¹³, Stephen C. Robson¹⁴, Cihat Sen¹⁵, Andrew Shennan¹⁶, Florin Stamatian¹⁷ și Yves Ville¹⁸

**LINII DIRECTOARE PENTRU MANAGEMENTUL TRAVALIULUI SPONTAN ÎNAINTE DE TERMEN:
IDENTIFICAREA TRAVALIULUI SPONTAN ÎNAINTE DE TERMEN, DIAGNOSTICUL RUPTURII
PREMATURE ÎNAINTE DE TERMEN A MEMBRANELOR ȘI INSTRUMENTE DE PREVENIRE
A NAȘTERII ÎNAINTE DE TERMEN**

¹Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Perugia, Perugia, Italia, ²Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Spitalul Vall d'Hebron, Barcelona, Spania, ³Catedra mamă-sugar, Școala de pregătire a moașelor, Universitatea Modena și Reggio Emilia, Italia, ⁴Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Atena, Grecia, ⁵Catedra de Perinatologie și Ginecologie, Universitatea de Științe Medicale din Poznan, Poznan, Polonia, ⁶Clinica Spital-IDIBAPS, Universitatea din Barcelona și CIBER-ER, Barcelona, Spania, ⁷Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Viena, Austria, ⁸Filiala de Cercetare Perinatologică / NICHD / NIH / DHHS, Secția de Medicină Materno-Fetală, Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea de Stat Wayne, Detroit, Statele Unite ale Americii, ⁹Secția Chirurgie, Institutul de Cercetări Medicale Northwick Park, Harrow, Londra, ¹⁰Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Primul spital de maternitate, Universitatea de Stat din Sankt Petersburg, Rusia, ¹¹Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Spitalul Universitar S. Joao, Porto, Portugalia, ¹²Institutul de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Belgrad, Serbia, ¹³Spitalul național de maternitate, Dublin, Irlanda, ¹⁴Institutul de Medicină Celulară, Universitatea din Newcastle, Regatul Unit, ¹⁵Catedra de Medicină Perinatală, Universitatea din Istanbul, Istanbul, Turcia, ¹⁶Spitalul Sf. Thomas, Colegiul împăărătesc din Londra, Regatul Unit, ¹⁷Catedra de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea din Cluj-Napoca, România și ¹⁸Department de Obstetrică și Ginecologie, Universitatea Rene' Descartes, Paris, Franța

Cuvinte cheie: travaliu înainte de termen, ruptură prematură sau membrane, instrumente preventive

Introducere

Aceste principii directoare se bazează pe cele mai recente și actualizate dovezi și sunt adaptate la o problemă europeană de către o opinie de expert în domeniul dat. Aceste linii directoare nu sunt o meta-analiză sau o analiză sistematică. Acestea urmează orientările anterioare publicate în anul 2006 [1].

Identificarea travaliului înainte de termen

Au fost propuși mai mulți markeri biochimici și biofizici pentru identificarea pacientelor aflate la risc de naștere spontană înainte de termen, atât la pacientele amenințate de travaliu prematur, cât și la cele asimptomatice, cu speranța că intervenția eficientă și precoce poate preveni nașterea înainte de termen [2-4]. În prezent există dovezi convingătoare că examinarea colului uterin cu ultrasunete este mai performantă decât examinarea vaginală digitală [5] și la pacientele cu travaliu prematur poate ajuta la determinarea riscului de naștere înainte de termen înainte de 34 săptămâni de sarcină. În general, cu cât mai scurt este colul uterin, cu atât mai mare este riscul de naștere înainte de termen și invers [2,6]. Ecografia transvaginală a colului uterin este o metodă bună de evaluare a riscului de naștere înainte de termen la pacientele cu travaliu prematur, pacientele cu risc asimptomatic mic și la pacientele cu risc de naștere înainte de termen sporit [7,8]. În afară de aceasta, la pacientele cu col uterin lung (>3.0 cm), probabilitatea de naștere înainte de termen este mică și, prin urmare, evitarea intervenției agresive în stabilirea travaliului prematur poate fi justificată [1,

2, 9]. În schimb, pacientele care au un col uterin scurt ar avea o rată mai mare de naștere înainte de termen și pot beneficia de intervenții specifice (de exemplu administrarea de steroizi și transferul la un centru cu o unitate specială de terapie intensivă pentru nou-născuți) [10].

Lungimea colului uterin de 25 mm sau mai puțin a avut o sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă și valoare predictivă negativă de 76%, 68%, 20% și 96%, respectiv, pentru a identifica nașterea înainte de termen a unui singur copil, la mai puțin de 34 săptămâni de sarcină [8].

Trebuie de remarcat și faptul că examinarea endovaginală ecografică a colului uterin la femeile cu travaliu înainte de termen identifică pacientele cu risc sporit de infecții intrauterine [11].

Dovezile prezentate de mai multe studii sugerează faptul că evaluarea riscului de naștere înainte de termen la pacientele cu antecedente de naștere înainte de termen sau de pierdere a sarcinii la mijlocul trimestrului a concluzionat că colul uterin al acestora trebuie să fie mai lung decât la pacientele fără astfel de antecedente [6].

Evaluarea frecvenței contracțiilor uterine a fost propusă pentru a identifica pacientele cu risc de naștere înainte de termen, atât la pacientele însărcinate asimptomatice, cât și cele simptomatice. Motivul pentru această evaluare este faptul că frecvența sporită a contracțiilor uterine provoacă nașterea înainte de termen. Cu toate acestea, rezultatele studiilor clinice randomizate au arătat că monitorizarea ambulatorie a uterului nu a redus rata nașterii înainte de termen [12].

Mai multe dovezi indică faptul că rezultatul pozitiv

al testului fibronectinei fetale (fFN) în fluidele din colul uterin și / sau vaginale are legătură cu nașterea înainte de termen, atât la pacientele cu travaliu înainte de termen amenințat, cât și la pacientele simptomatice. Rezultatul negativ al testului fFN identifică pacientele cu risc foarte mic [4, 6, 13].

Rezultatul pozitiv al testului fFN și / sau concentrațiile de citokine sporite în fluidul cervico-vaginal sporește valoarea predictivă a ultrasonografiei cervicale pentru a identifica pacientele cu riscul de naștere înainte de termen [2, 14, 15].

Testul Activ Partus (factorul de creștere asemănător insulinei fosforilate de legare a proteinei 1 - pIGFBP-1) poate fi utilizat pentru estimarea riscului de naștere înainte de termen. Testul depistează pIGFBP-1 în secrețiile cervicale. Asemeni testului fFN, testul Partus Activ a demonstrat că exclude eficient riscul nașterii înainte de termen sau iminente. Avantajul testului Partus Activ în comparație cu testul fFN constă în faptul că acesta nu este afectat de lichidul seminal și poate, astfel, fi utilizat și la pacientele cu act sexual recent [16]. Cu toate acestea, testul nu a fost în mod constant asociat cu lungimea colului uterin și dovezile științifice încă lipsesc cu privire la comparația cu datele fFN.

În cadrul unei analize sistematice recente s-a constatat că testul fFN cervico-vaginal are o precizie limitată în precizarea nașterii spontane înainte de termen la femeile asimptomatice și simptomatice cu sarcini multiple, deoarece raporturile de probabilitatea a rezultatelor pozitive și negative ale testului au generat doar schimbări minime și moderate în cazul probabilității nașterii înainte de termen prealabile testului. Testul a fost cel mai precis în ceea ce prevede precizarea nașterii spontane înainte de termen înainte de 32 săptămâni de sarcină la femeile asimptomatice cu sarcini multiple sau duble, și a nașterii spontane înainte de termen în termen de 7 zile de testare la femeile cu sarcini duble și cu travaliu înainte de termen amenințat [13].

Această meta-analiză sugerează faptul că doar 1,6% dintre femeile cu sarcini duble și cu travaliu înainte de termen amenințat care au rezultat negativ la testul cervico-vaginal fFN vor naște în săptămâna viitoare. Această constatare din punct de vedere clinic ar putea fi importantă, deoarece aceste femei ar putea fi îngrijite la un centru de asistență medicală primară, mai degrabă decât transferate la un centru de îngrijire terțiară.

Cu toate acestea, lipsa de eficacitate a intervențiilor clinice, poate fi cauzată de: (1) limitările testelor curente pentru diagnosticare; (2) intervenții necorespunzătoare; (3) calendarul intervențiilor; (4) cadru conceptual incorect. Travaliul înainte de termen este una dintre cele mai

mari sindroame obstetricale și mici pentru vârsta gestațională (SGA), preeclampsie, ruptură înainte de termen prematură a membranelor (PROM) și moarte fetală [10]. Astfel, travaliu înainte de termen are mai multe etologii, este de natură cronică și este frecvent asociat cu boli fetale, iar manifestările clinice, atât la mamă, cât și la făt pot avea o natură adaptivă. Mai mult decât atât, aceste manifestări pot depinde de interacțiunea gene-mediu la mamă și la făt.

Punctele principale

Markerii biofizici, biochimici sau o combinație a ambilor tipuri de markeri pot identifica mai bine pacientele cu risc de naștere înainte de termen. Ultrasonografia pentru determinarea lungimii colului uterin, testul fFN sau o combinație a ambelor sunt instrumentele cele mai utile pentru a determina femeile cu risc sporit de travaliu înainte de termen. Cu toate acestea, utilitatea lor clinică poate consta în primul rând în valoarea lor predictivă negativă având în vedere lipsa de opțiuni de tratament testat de prevenire a travaliului spontan înainte de termen (SPB). Având în vedere valoarea excelentă predictivă negativă a acestor teste (când testul cu fibronectină are un rezultat negativ și examinarea cu ultrasunete arată că lungimea colului uterin este de 42.5 cm), recomandăm tratamentul tocolitic și profilaxia cu steroizi.

Diagnosticul rupturii înainte de termen prematură a membranelor

Aproximativ 8-10% din sarcini normale vor avea PPRM spontană înainte de începutul activității uterine. PROM înainte de termen definită ca PPRM, înainte de 37 de săptămâni de sarcină complică 2-4% din toate sarcinile unice și 7-20% din sarcinile duble [17-20].

Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru PPRM spontană. Infecția intra-amniotică și hemoragia dicalduală (placenta abruptio) care apar înainte de termen, de exemplu, poate elimina proteaze în țesuturile corio-deciduale și lichid amniotic, ceea ce duce la ruperea membranelor. Într-adevăr, detașarea placentei are loc în 4-12% din sarcini complicate de PPRM și este obișnuită în cazul sarcinilor complicate de PPRM înainte de 28 săptămâni de sarcină. Cu toate acestea, nu este cunoscut faptul dacă cauza este PPRM sau o consecință a decompresionii uterine acute [20]. Procedurile invazive uterine efectuate în timpul sarcinii (cum ar fi amniocenteza, cordocenteza, biopsia vilozităților coriale, fetoscopia și cerclajul cervical) pot deteriora membranele, provocând scurgeri, dar acestea rareori cauzează PPRM [20, 21].

Ruperea membranelor de obicei prezintă un șuvoi abundent de fluid vaginal limpede sau se prelinge stabil. Diagnosticul diferențial include scurgeri de urină

(Recepționat la data de 6 octombrie 2010; revizuit la data de 29 decembrie 2010; acceptat la data de 6 ianuarie 2011)

Correspondența: Gian Carlo Di Renzo, MD, DF, Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Centrul de Medicină Perinatală și de Reproducere, Santa Maria della Misericordia, Spitalul Universitar, 06132 San Sisto, Perugia, Italia. Tel: 39 075 5783 829. Fax: 39 075 5783 829. E-mail: direnzo@unipg.it Aprobare de către Asociația Europeană de Medicină Perinatală (EAPM) la Adunarea Generală din Granada, Spania, la data de 28 mai 2010

(incontinența urinară); scurgere vaginală excesivă, cum ar fi scurgerea fiziologică sau vaginita bacteriană, iar mucusul cervical (prezent) este un semn al travaliului iminent [21, 22]. Latența se referă la intervalul dintre ruperea membranelor și începutul travaliului. Se cunoaște faptul că mai mulți factori afectează perioada de latență, inclusiv: vârsta gestațională, gradul de oligohidramniotă, grosimea ecografică miometrială, numărul de feteși, complicații în timpul sarcinii, cum ar fi infecția intra-amniotică, placentă abrupcio sau travaliul activ [21, 22].

Infecția maternă și fetală este a doua complicație majoră după PPRM, deoarece corioamniotita complică 10-36% de cazuri de PPRM. Diagnosticul precoce și precis este necesar pentru a gestiona în mod corespunzător pacientele cu PROM și pentru a limita intervenția inutilă la pacientele fără PROM [19]. Diagnosticul precoce și precis al PPRM ar permite intervențiilor obstetrice la pacientele cu vârstă gestațională să optimizeze rezultatele perinatale și să minimizeze complicațiile grave, cum ar fi prolapsul de cordon și morbiditatea infecțioasă (corioamniotită, sepsis neonatal) [22-25]. Dimpotrivă, un diagnostic fals-positiv al PPRM poate duce la intervenția obstetrică inutilă, inclusiv spitalizarea, administrarea antibioticelor și corticosteroizilor, și chiar inducerea travaliului.

Diagnosticul clinic poate fi ușor atunci când la paciente au loc scurgeri vaginale apoase abundente sau când fluidul limpede se scurge din osul cervical. Cu toate acestea, datele recente sugerează că în 47% din cazuri, medicii sunt incerți în ceea ce privește diagnosticul PPRM bazat doar pe examenul clinic prin examinarea sterilă cu speculum și examinarea istoricului pacientei [26]. Diagnosticul este într-adevăr dificil atunci când scurgerile de fluid sunt mici și / sau intermitente și / sau examinarea ultrasonografică prezintă un indice normal și/sau scăzut al lichidului amniotic. În aceste cazuri, testele neinvazive biochimice pot ajuta la diagnosticarea PPRM.

Testele „clasice” sunt reprezentate de un pH-ul alcalin al scurgerilor cervico-vaginale, care de obicei sunt demonstrate prin examinarea oculară a faptului dacă scurgerile pe hârtia de nitrazină își schimbă culoarea galbenă în albastră (test cu hârtia de nitrazină) ; și / sau fenomenul tip ferigă microscopic al scurgerilor cervico-vasculare la uscare. Dovezile cantității de lichid amniotic redus singure nu pot confirma diagnosticul, dar pot ajuta să-l sugereze în condiții clinice corespunzătoare [21, 27, 28].

Eforturile care să confirme ruptura membranei corioamniotice cu cantitate foarte mică de lichid amniotic au dus recent la elaborarea unui pad absorbant (AmnioSense). Acest pad cu dimensiunea de 12 cm x 4 cm are o bandă centrală care își schimbă culoarea în cazul lichidului cu un pH >4.5.2 [29, 30]. După contactul cu urina, banda fiind uscată revine la culoarea sa inițială. Acest lucru se datorează detașamentului moleculelor nitrazine pe bază conjugată de ioni de amoniu ai urinei [29]. AmnioSense a fost supus testului citotoxicității, iritării pielii și sensibilizării. Cele două studii a padului absorbant

disponibile în prezent [29, 30] sugerează că un rezultat negativ al AmnioSense indică că membranele sunt intacte în cazul sarcinilor normale și înainte de termen în 99% de cazuri. Rămâne necunoscut faptul dacă substanțele cu potențial de confuzie, cum ar fi materialul seminal, sângele sau meconiul pot fi distinse de lichidul amniotic prin efectuarea testului cu padul AmnioSense [31]. Efectele de cervicită, vaginită (vaginotă bacteriană), precum și contaminarea cu sânge, urină, spermă sau agenți antiseptici pe nitrazină tradițională sau cu tehnologiile bazate pe pH au fost pe larg documentate și au dovedit că sunt cauza ratelor mari de rezultate fals-pozitive [19, 32 - 34].

Testul tip ferigă se referă la cristalizarea microscopică a lichidului amniotic la uscarea mostrei vaginal colectate. Acesta a demonstrat că prezintă rezultate fals-pozitive din cauza amprentelor digitale sau a contaminării cu material seminal și mucusul cervical, precum și rezultate fals-negative ca urmare a utilizării tamponelor uscate sau a contaminării cu sânge [27, 34, 35]. Mai precis, de Haan et al. au arătat rate fals-pozitive și fals-negative de 11,8% și 2,0%, respectiv, la femeile în travaliu testate în ceea ce privește cristalizarea lichidului amniotic, dar și la femeile care nu sunt în travaliu ratele sunt de 21,2% și 40,6%, respectiv [34].

Toate metodele clinice menționate mai sus au limitări în ceea ce privește precizia diagnosticului, costul și ușurința tehnică. Mai mult decât atât, astfel de teste devin treptat mai puțin precise atunci când trece mai mult de 1 oră de la ruperea membranelor. Ca atare, sensibilitatea și specificitatea pH în diagnosticarea ROM variază de la 90% până la 97%, și de la 16% până la 70% respectiv, iar sensibilitatea și specificitatea pentru testul tip ferigă în diagnosticarea ROM variază de la 51% până la 98%, și de la 70% până la 88%, respectiv.

Din cauza limitărilor ce țin de standardul actual pentru diagnosticul PPRM (și anume, evaluarea clinică a acumulării, testul cu hârtie de nitrazină și / sau testul tip ferigă), specialiștii mult timp au căutat o alternativă și un test mai obiectiv. Astfel de teste se bazează în primul rând pe identificarea în scurgerea cervico-vaginală a unuia sau a mai multor markeri biochimici, care sunt prezenți în stabilirea ROM, dar absenți la femei cu membrane intacte. Au fost studiați mai mulți markeri, inclusiv α fetoproteina (AFP), fFN, IGFBP-1, prolactina, activitatea oxidazei diamine, subunitatea β a gonadotropinei corionice umane (β -hCG), precum și α microglobulina -1 placentară pentru a identifica PROM [36-41]. Cu toate acestea, rezultatele aplicării acestui test au fost variabile (tabelul I). Diamina / oxidaza este unul dintre cele mai eficiente teste, cu o sensibilitate raportată de 87,3%-100% și o specificitate de 98%-100%, însă lectura pe baza radioimunodozării are nevoie de echipament specific și costisitor [22].

Pentru a reduce rata rezultatelor fals-pozitive, testul ar trebui să identifice o proteină prezentă în cantitate mare în lichidul amniotic, comparativ cu lichidul fiziologic cum ar fi sângele matern, secreția vaginală și lichidul seminal.

IGFBP-1 și alfa microglobulina placentară -1 (PAMG-1) corespund acestor criterii și pot fi detectate respectiv prin testul Actim Prom™ și cel mai recent elaborat test Amnisure^(R) ROM [38, 39, 42, 43].

IGFBP-1 este o proteină de 28 kDa produsă de ficat fetal și membrana deciduală. Proteina IGFBP-1 este prezentă în lichidul amniotic în concentrații mari, dar fără plasmă seminală, urină, și sângele matern [42]. Concentrația în lichidul amniotic crește odată cu vârsta gestațională de la 27 ng / ml la începutul sarcinii până la 145.000 ng / ml la sfârșit, întrucât concentrația sângelui matern variază între 58 și 600 ng / ml. Testul ActimProm™ (Medix Biochemica, Kauniainen, Finlanda) are o limită de detectare mai mică în valoare de 25 ng / ml. Rezultatul este fie pozitiv (IGFBP-1 este prezent; pragul depășească 30 mg / l), fie negativ (IGFBP-1 este mai puțin de 30 μ g / l) obținut în termen de 10 - 15 min de efectuare a testului. Sensibilitatea acestuia variază de la 74% până la 100% și are o specificitate de la 77% până la 98,2% [38, 42, 44-46]. Deci, testul este specific lichidului amniotic și suficient de sensibil pentru a ajuta și la diagnosticarea microrupturilor. Acest test a fost utilizat pe larg clinic timp de mai bine de un deceniu.

PAMG-1 este o glicoproteină de 34 kDa sintetizată de membrana deciduală. Concentrația de lichid amniotic variază între 2000 și 25.000 ng / ml, iar concentrația de sânge matern între 0,5 - 2 ng / ml.

Testul Amnisure^(R) ROM (AmniSure^(R) International LLC, Boston, MA) are o limită de detecție mai mică în valoare de 5 ng / ml, cu o sensibilitate aproape de 99% și o specificitate care variază între 87,5% și 100% [39, 43, 47]. Mai mult decât atât, unii cercetători au sugerat că concentrațiile de PAMG-1 în lichidul cervico-vaginal la pacientele fără dovezi clinice de ROM pot reprezenta o dovadă a microscurgerii de lichid amniotic. Testul Amnisure ROM a fost efectuat la pacientele fără dovezi de ROM clinice. Pacientele în travaliu fără ROM clinică, dar cu un rezultat pozitiv al testului Amnisure au avut un interval de admitere la travaliu semnificativ mai scurt decât pacienții în travaliu fără ROM clinic cu un rezultat negativ al testului ROM Amnisure [47, 48]. Lee et al. a demonstrat faptul că testul Amnisure are o precizie mai bună de diagnostic decât utilizarea combinată a testelor cu hârtia de nitrazină, tip ferigă și acumulare, precum și doar testul cu hârtia de nitrazină.

Dacă mostra lichidului amniotic colectat în vagin este sistematic contaminată de scurgerea vaginală, limita de detecție este un parametru important care trebuie luat în considerație pentru efectuarea testului. Limita de detecție a PAMG-1 cu testul Amnisure ROM (5 ng / ml) este mai mică decât limita de detecție a IGFBP-1 cu testul Actim PROM (25 ng / ml). [22, 38, 49]. Investigațiile recente a efectului adaosului sângelui la mostra pacientului în cadrul testului PAMG-1 au demonstrat că adaosurile de sânge la fel de mari ca 50% nu interferează cu testul PAMG-1 [50]. Sperma și urina nu interferează cu testul PAMG-1 deoarece ambele substanțe nu conțin proteina PAMG-1.

AFP, alfa-fetoproteina; β -hCG, subunitatea beta a gonadotropinei corionice umane; IGFBP-1, factorul de creștere asemănător insulinei fosforilate de legare a proteinei 1; VPN, valoarea predictivă negativă; PAMG-1, alfa microglobulina placentară 1; VPP, valoarea predictivă pozitivă (modificată din referințele [22] și [31]).

Lipsa testului standardului de aur neinvaziv pentru PPRM este un impediment major pentru investigarea testelor de diagnosticare noi. În mod ideal, un test al standardului de aur ar fi un test cu amniocolorant constând din amniocenteză pentru instilarea indigocarminului în cavitatea amniotică și cercetarea în vederea detectării scurgerii fluidului albastru colorat în vagin timp de 20-30 min [51]. Cu toate acestea, această metodă prezintă dezavantajul de a fi invaziv și poartă riscurile ROM și de complicații infecțioase. Numai testul PAMG-1 a fost comparat cu testul cu amniocolorant. Rezultatele preliminare ale acestui studiu au fost publicate recent și indică faptul că testul PAMG-1 este la fel de fiabil ca și testul cu amniocolorant în diagnosticarea ROM [51].

Un număr limitat de studii de calitate și numărul limitat de cazuri cu naștere înainte de termen de studiu constrânge serios concluziile privind fiabilitatea diferitelor metode de diagnostic ROM. Dacă nașterea prematură spontană are prevalență scăzută, în special pentru rezultate importante, cum ar fi nașterea înainte de 34 de săptămâni de sarcină sau timp de 48 de ore de prezentare, cifrele mici absolute de cazuri afectate au creat imprecizie prin sporirea varianței. Ținând cont de cele menționate, performanțele relative ale testelor de diagnosticare utilizate în diverse studii, indiferent de standardul de aur cu care au fost comparate, au sugerat în mod continuu că testul bazat pe detecția PAMG-1 este mai fiabil și neinvaziv decât alte metodologii [26, 38, 39, 43, 52].

Principalele puncte

1. PPRM complică 2-20% din numărul total de nașteri și este asociat cu 18-20% din numărul total de decese perinatale. Opiniile de management includ admiterea la spital și administrarea corticosteroizilor prenatali. Amniocenteza pentru excluderea infecției intra-amniotice și / sau profilaxia cu antibiotice de un spectru larg sunt opțiuni suplimentare.

2. Semnele clinice ale PPRM documentate privind examinarea sterilă cu speculum sunt acumulări vizibil abundente de lichid în vagin sau scurgeri de lichid din osul cervical. Dovezile complementare includ un pH alcalin de scurgere cervico-vaginală, și / sau examinarea cu microscopul a fenomenului tip ferigă a scurgerii cervico-vaginale la uscare.

3. Semnele clinice ale PPRM devin treptat mai puțin precise după trecerea mai mult de 1 oră de la ruperea membranei. Testele tip ferigă, cu hârtia de nitrazină și / sau ultrasunete a arătat că acestea contribuie puțin, dacă contribuie în general, doar la examinarea speculului și că nici unul dintre acestea nu sunt la fel de precise ca testul bazat pe markerii biochimici. În consecință credem că există puține dovezi a faptului că aceste teste merită a fi utilizate în practica modernă.

Performanța testelor neinvazive pentru diagnosticarea rupturii membranelor fetale

Testul/Referința	Denumirea testului	Limita	Sensibilitatea (%)	Specificitatea (%)	VPP (%)	VPN (%)
Netrazina (pH)	-	Pozitivă/negativă	90-97	16-70	63-75	80-93
Feriga și/sau acumularea AFP	-	Pozitivă/negativă > 30 μg/l	51-98 90-94	70-88 95-100	84-93 94-100	87-97 91-94
	Testul ROM ^(R) (Adeza Biomedical Corp., Sunnyvale, CA)					
Fibronectina fetală	-	> 50 ng/ml > 3 μg/l	97-98 74-97	70-97 74-98	74-93 73-97	98-1 56-95
IGBP -1	PROM-TEST ^(R) (Medix Biochimica, Kauinainen, Finlanda) tetsul AMNI (MAST Diagnostica, Reinfield, Germania)					
Prolactina	-	> 30-50 μIU/ml	70-95	76-78	72-84	75-93
Oxidaza diamină	-	> 25 μIU/test	83	90-100	100	89
β-hCG	-	> 40-65 μIU/ml	68-95	70-95	73-91	78-97
Urina și creatinina	-	> 0,12-0,6 mg/dl	90-100	87-100	94-100	91-100
AmnioSense Padul absorbant		pH > 5,2	98,3	70	65-70	98
Lactat	testul Lac ^(R)	≥ 4,5 mmol/l	79-86	88-92	88-92	78-87
PAFG-1	AmniSure ^(R) ROM Testul (AmniSure ^(R) International LLC, Cambridge, MA)	> 5,0 ng/ml	98-99	88-100	98-100	91-99

4. Cercetătorii caută un test bazat în primul rând pe identificarea în scurgerea cervico-vaginală a 1 sau a mai multor markeri biochimici, care sunt prezenți în cazul ROM, dar absenți în cazul femeilor cu membrane intacte [22, 30]. Markerii biochimici sunt metode de evaluare mai bune decât metodele tradiționale, deoarece acestea sunt specifice proteinelor găsite în lichidul amniotic. Astfel, ele nu sunt afectate de cele mai mult contaminante substanțe și permit un diagnostic clinic rapid și fiabil.

5. Testul PAMG-1 este cel mai util instrument de identificare a femeilor cu risc sporit de ruptură prematură a membranelor fetale. Testul rapid cu bandă bazat pe PAMG-1 pare a fi cel mai precis test clinic în comparație cu altele [26, 38, 49, 51, 52].

Instrumente preventive

Cerclajul cervical

Utilizarea cerclajului cervical a fost o strategie de prevenire utilizată de mai mulți ani ; cu toate acestea, nu exista studii care prezintă dovezi de ansamblu, cu excepția cazurilor foarte speciale [53 - 55]. Este clar că utilizarea cerclajului în cazul unui col uterin scurt are un

oarecare efect asupra prevenirii prematurității [54, 56]. Literatura de specialitate prezintă dovezi că cerclajul prezintă beneficii clare și dovedite doar în situații diagnosticate cu „incompetență cervicală”. În cazurile de antecedente de trei sau mai multe avorturi târzii, sau trei sau mai multe sarcini premature, cerclajul efectuat în prima jumătate a sarcinii la pacientele cu un singur făt prezintă un efect benefic semnificativ din punct de vedere statistic [57-59]. Cerclajul poate avea un efect benefic în prevenirea nașterii premature atunci când există o istorie a travaliului înainte de termen și o scrutare obiectivă a lungimii colului uterin sau o creștere a dilatației colului uterin la pacientele nesimptomatice [55, 60-62]. În cazurile cu anomalii uterine, cerclajul nu a prezentat dovezi de îmbunătățire a rezultatelor perinatale [58]. De asemenea, în cazurile sarcinii duble cerclajul a prezentat chiar și un efect vătămător (sporind în mod paradoxal rata nașterii înainte de termen), prin urmare nu este recomandat la aceste condiții [55, 61, 63]; și nici nu s-a dovedit a fi eficient în cazurile cu conizație a colului uterin precedentă [64]. În cazurile cu dilatare a colului uterin avansată și

contractiilor uterine, folosirea cerclajului de urgență asociat cu administrarea agenților tocolitici a demonstrat efecte controversate [55, 60, 65, 66]. Nu există diferențe între tipul Shirodkar sau tipul MacDonald de cerclaj [67, 68]. Cerclajul ar trebui să fie efectuat în absența contraindicațiilor, cum ar fi placenta previa, infecțiile cervicale sau vaginale, infecția amniotică, sângerări uterine, malformații fetale, moartea fătului sau detresă sau schimbări ale cantității lichidului amniotic (polihidramnios sau oligohidramnios), PROM sau contraindicații materne [69]. Cea mai frecventă complicație a cerclajului este PROM și infecția amniotică și, prin urmare ar trebui să fie efectuate controale corespunzătoare a infecțiilor [70]. De asemenea, în timpul travaliului, prezența unui cerclaj anterior a fost asociată cu creșterea distociei cervicale. Este important de observat că un marker de plasare corespunzătoare a cerclajului este distanța de la cerclaj și osul cervical intern măsurată prin ultrasunete. Lungimea de 10 mm reprezintă un rezultat chirurgical bun [71, 72].

Pesarul cervical

Mulți ani în urmă, pesarul cervical a fost utilizat în cazul incompetenței cervicale cu rezultate foarte contradictorii [73]. În ultimii ani, a fost examinat efectul preventiv asupra nașterii înainte de termen a plasării pesarului cervical la paciente nesimptomatice, însărcinate cu un singur copil și cu un col uterin scurt (mai scurt de 25 mm, la 20-24 săptămâni de sarcină ca marker de risc), fără incompetență cervicală [74,75]. Diverse studii demonstrează reducerea semnificativă a riscului fără a spori rata infecțiilor vaginale [76, 77]. Doar un studiu elaborat, prospectiv, randomizat corespunzător a confirmat aceste rezultate (28% față de 5%), astfel această strategie de prevenire trebuie să fie analizată cu prudență [76, 77]. Studiile similare la pacientele însărcinate cu gemeni sunt efectuate fără rezultate concludente. Prin urmare, aceste linii directe pot fi percepute doar ca sursă de informare a acestei posibilități și pot fi recomandate pentru utilizare numai în protocoalele de cercetare.

Administrarea progestogenului în timpul sarcinii

Încă din prima jumătate a secolului trecut [78] se cunoaște faptul că o activitate sporită a progesteronului endogen (P4) a fost un eveniment necesar pentru dezvoltarea și păstrarea sarcinii. Aproximativ în anii '60 am formulat ideea că o retragere a progesteronului endogen a fost legată de începutul travaliului [79] chiar înainte de termen [80]. De atunci, P4 și compușii sintetici conecți, cum ar fi acidul hexanoic 17 alfa - hidroxiprogesteron (17 OHP-C), precum și alți progesteroni au fost testați în studiile clinice pentru a preveni fenomenul provocator de naștere înainte de termen (PTB).

Într-una din primele meta-analize publicate vreodată despre intervențiile perinatale, s-a demonstrat că tratamentul cu 17 OHP-C a fost asociat cu o rată redusă de PTB (atât nașterea prematură mai degrabă de 37 de

săptămâni și copii care cântăresc mai puțin de 2500 g), în ceea ce privește placebo sau nici lipsei de intervenție [81]. Este surprinzător faptul că realizarea nu a fost implementată în practica clinică, nici societățile științifice nu au aprobat astfel de concluzii care elaborează recomandări. Manualul lui William Obstetrica, publicația a 21-a din anul 2001 nu a menționat administrarea progesteronului în rândul intervențiilor care pot să prevină PTB și a stabilit că (p. 270): „Administrarea progesteronului la femeile gravide nu... încetează sau previne nașterea prematură” [82]. Studiile clinice și experimentale au reînceput în anii 2000 [83]. În prezent este disponibil un număr aproape egal de studii controlate randomizate (RCT) și meta-analize, în timp ce mai multe studii sunt în proces de planificare sau se efectuează.

Marea majoritate a acestor studii clinice au fost efectuate cu formulări diverse, fie P4 sau 17 OHP-C [84]. P4 a fost administrat prin cale vaginală zilnică prin folosirea a două preparate farmaceutice diferite, și anume gel de 8% sau 100 - 400 mg de hormon micronizat. Pe de altă parte, 17 OHP-C a fost administrat prin injectarea intramusculară, prin utilizarea dozelor de 250-682 mg / săptămână, cu preparate medicinale dizolvate în ulei de ricin sau de etil. Având în vedere acțiunile biologice diferite de P4 și 17 OHP-C [85] și având în vedere ignorarea mecanismului (elor) de acțiune a acestor tratamente, se pare dificil să examinăm în prezent împreună rezultatele tuturor acestor studii experimentale randomizate controlate în cadrul „tratamentului cu progesteron” [86].

O altă sursă de eterogenitate, care se abține de la rezumarea datelor publicate în liniile directe este reprezentată de criteriile de includere utilizate în diverse studii [87]. Majoritatea subiecților randomizați este reprezentată de femei cu cel puțin un antecedent de PTB spontană sau cu sarcini multiple. Cu toate acestea, femeile asimptomatice la mijlocul celui de-al doilea trimestru cu un col uterin foarte scurt, precum și pacientele în al treilea trimestru care au avut un tratament cu succes a unui episod de travaliu prematur, de asemenea, au fost admise spre suplimentarea „progesteronului”.

Capsulele micronizate cu progesteron (200 mg vaginal zilnic) au fost folosite în testul P4 pentru femeile asimptomatice cu un col uterin foarte scurt (mai scurt de 15 mm) și par a fi eficiente pentru această indicație [6]. Dacă diferențele observate în eficacitatea preparatelor vaginale studiate recent reflectă diferențele în doze (100 mg, comparativ cu 200 mg), variația în absorbția și biodisponibilitatea cu diferite preparate (gelul comparativ cu capsula și comparativ cu supozitor), sau diferențe de populațiile de studiu rămân a fi elucidate [88]. De tratamentul suplimentar cu 17 OHP-C nu beneficiază femeile cu col uterin scurt și cu naștere înainte de naștere anterioară prezentate spre efectuarea cerclajului cervical din cauza ineficienței cervicale suspectate.



CONCEPTUL DE MANAGEMENT AL CALITĂȚII PENTRU ÎNGRIJIRILE PERINATALE

(Componenta „Managementul Calității” a Proiectului Moldo-Elvețian de modernizare
a sistemului perinatal, faza 3, 2011-2014)

Scurtă prezentare a experienței R. Moldova în implementarea
managementului calității în sistemul de perinatologie

Activitățile de asigurare a calității au început a fi implementate în sistemul de medicină perinatală cu suportul UNICEF, Moldova din anul 2002, odată cu trainingurile dedicate implementării matriței BABIES și Managementului Calității Totale, susținute de specialiștii Centru-ului de Prevenire și Control al Maladiilor (CDC, Atlanta, SUA), pentru specialiștii din maternitățile republicii. În total, în perioada anilor 2002-2005, au fost pregătiți în aceste subiecte 175 specialiști. Pentru asigurarea unei continuități din anul 2002 matrița Babies a fost integrată în Anexa nr. 5 la darea de seamă 30a-sân (trimestrială și anuală), permițând astfel colectarea trimestrială a indicatorilor mortalității perinatale dezagregați pe perioadele de timp când a survenit decesul și greutatea copilului la naștere. Tot din 2002 se desfășoară monitoringul lunar al proximităților materne și neonatale, fiecare la câte 5 maladii cu risc înalt pentru viață (darea de seamă nr. 32a-sân). Au fost susținute 7 proiecte de asigurare a calității în maternitățile republicii.

Din anul 2003 au fost elaborate 186 protocoale în obstetrică și neonatologie.

Din anul 2006 se implementează auditul confidențial al deceselor perinatale în categoria nou-născuților cu greutate normală la naștere, proces aprobat de Ministerul Sănătății (ordinul 248 din 16.06.2006). Până în prezent au fost discutate 273 cazuri de deces perinatal.

Activități planificate în proiectul moldo-elvețian de perinatologie, faza 3

Faza actuală a proiectului moldo-elvețian de modernizare a sistemului de perinatologie consolidează capacitatea instituțiilor medicale din Republica Moldova pentru a răspunde cerințelor de calitate prin construirea parteneriatelor referitor la dezvoltarea sistemului de asigurare a calității asistenței medicale în maternitățile republicii și a mecanismului de monitorizare a calității asistenței medicale în asistența mamei și nou-născutului.

Componenta de Management al Calității a proiectului este divizată în 3 **activități-cheie**:

- Ameliorarea continuă a calității prin crearea și implementarea proiectelor de calitate
- Traducerea protocoalelor / ghidurilor naționale în protocoale instituționale

- Activități de benchmarking (compararea performanței instituțiilor medicale de același nivel cu ajutorul indicatorilor și preluarea experienței pozitive)

Pentru facilitarea implementării acestei componente este elaborat acest **Concept de calitate** pentru a fi propus echipelor de calitate din instituțiile medicale în vederea ghidării lor pentru implementarea cu succes a acestei componente și consolidarea echipei instituționale de calitate în domeniul Managementului Calității (QM), concentrându-se pe punerea în aplicare a activităților-cheie menționate mai sus.

Prezentul Concept a fost elaborat pornind de la necesitatea asigurării calității asistenței medicale în maternitățile republicii și centrele perinatologice, fiind destinat utilizatorilor din aceste instituții/administratorilor și alor beneficiari.

Pentru punerea în aplicare a prezentului concept **vor fi parcurse 5 etape concrete destinate implementării activităților-cheie**:

ETAPA 1. CREAREA ȘI FORMALIZAREA ECHIPEI INTERDISCIPLINARE/ SUBCOMITETULUI DE CALITATE LA NIVEL DE INSTITUȚIE

În instituția medicală va fi creată o **Echipă de calitate în Sănătatea Perinatală** (subcomitet), **ca parte componentă a Comitetului de Calitate al instituției**. Membrii *Echipei* vor fi: medici (obstetricieni-ginecologi, neonatologi, anesteziologi), moașe, asistente medicale care activează în maternitate / centrul perinatal și alți specialiști din domeniile adiacente (ingineri biomedicali, cadre farmaceutice etc). *Echipa* va fi condusă de un *lider de echipă*. Componenta și responsabilitățile *Echipei* (subcomitetului) vor fi formalizate de directorul instituției printr-un ordin. În responsabilitatea *Echipei* va intra identificarea, organizarea și monitoringul capacităților umane, mijloacelor, resurselor instituției pentru rezolvarea unor probleme specifice ale sănătății și nou-născutului pentru ameliorarea sănătății și stării lor de bine.

ETAPA 2. ANALIZA SITUAȚIEI LA NIVEL DE INSTITUȚIE

La această etapă va fi efectuată o analiză a problemelor existente cu identificarea problemei prioritare și specifice. Pentru aceasta *Echipa* va utiliza diferite abordări,

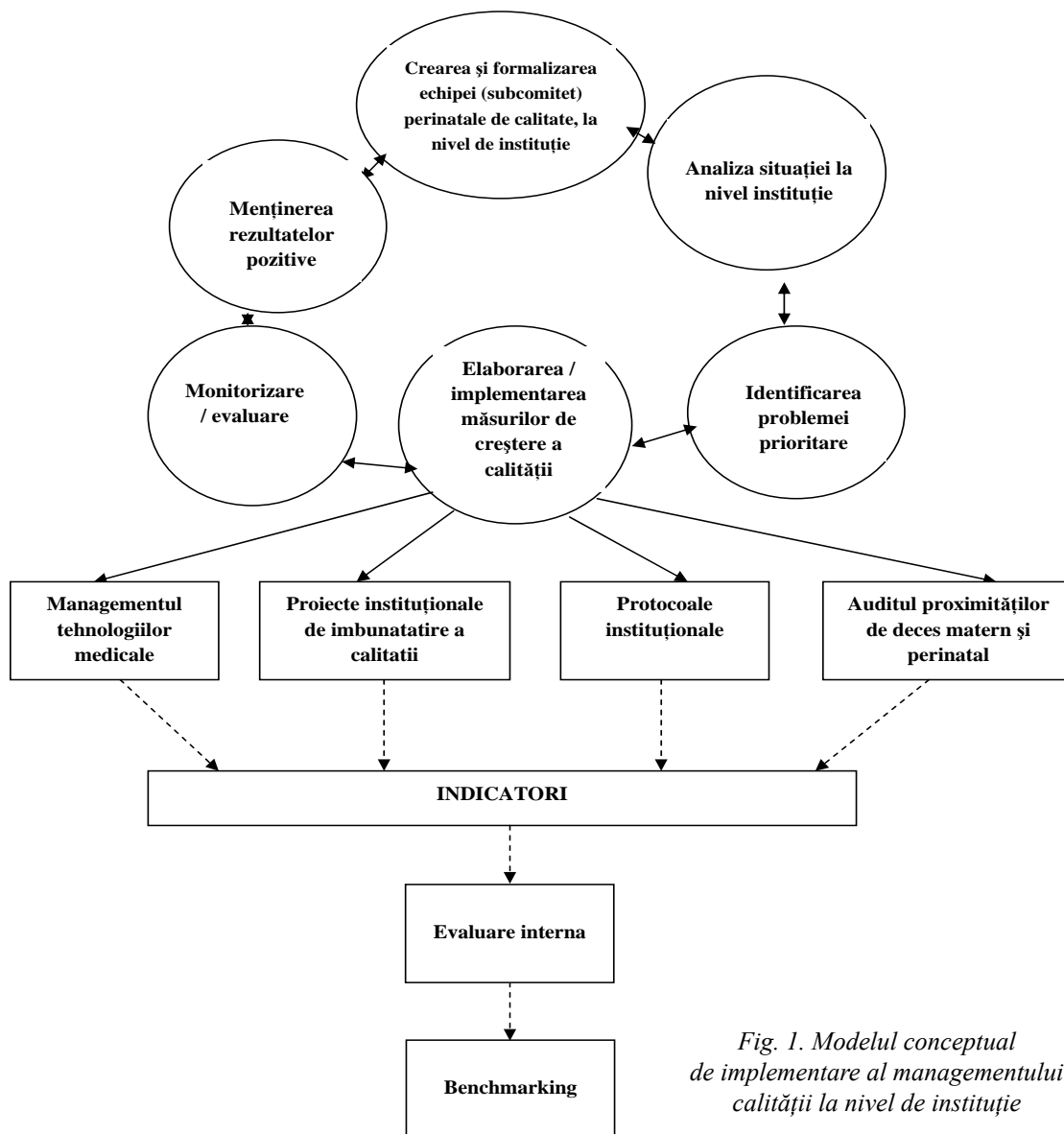


Fig. 1. Modelul conceptual de implementare al managementului calității la nivel de instituție

metode și instrumente (SWOT, BABIES).

În calitate de metode eficiente se prezintă:

a) **analiza indicatorilor** instituției în comparație cu indicatorii naționali sau ai unor instituții de același nivel din republică sau din exterior;

b) **analiza satisfacției** personalului medical / pacienților (părinților pacienților)

c) **analiza plângerilor pacienților**

d) raportarea și analiza cazurilor de incidente critice, etc.

Echipa locală va identifica un domeniu-problemă din sănătatea perinatală, analizându-l și va arăta un motiv măsurabil și obiectiv pentru îmbunătățire prin aplicarea măsurilor de ameliorare / management al calității. Pentru aceasta echipa va genera o listă de idei/probleme din sănătatea perinatală existente în instituție și prin consensus va selecta 2-3 probleme majore.

ETAPA 3. IDENTIFICAREA PROBLEMEI PRIORITARE

Pentru stabilirea problemelor prioritare echipa va utiliza următoarele instrumente: **analiza SWOT, diagrama**

Pareto, diagrama "osul de pește"(Ishikava), matrița BABIES integrată cu mai multe variabile.

ETAPA 4. ELABORAREA / IMPLEMENTAREA MĂSURILOR DE CREȘTERE A CALITĂȚII

Pentru realizarea acestei etape Echipa poate selecta, fără a se limita la acestea, una sau câteva din activitățile-cheie:

I. Ameliorarea continuă a calității prin crearea și implementarea proiectelor de calitate

Ca urmare a analizei efectuate și stabilirea problemelor prioritare Echipa locală va dezvolta un proiect de îmbunătățire a calității reieșind din unele probleme-cheie în cadrul următoarelor 3 faze de derulare a proiectului: a) *planificare*; b) *inițiere*; c) *implementare*. Proiectele de îmbunătățire continuă a calității pot avea în vizor atât *problemele clinice*, cât și *procesele nonclinice*. Proiectele se implementează într-un interval definit de timp.

II. Elaborarea protocoalelor / ghidurilor naționale, a protocoalelor instituționale, a locului de muncă și proceduri

Această activitate presupune dezvoltarea la personalul medical a abilităților de elaborare a protocoalelor (căutarea surselor de literatură, revizuirea critică a dovezilor, etc.). Subiectele protocoalelor reies din necesitățile interne ale instituției. Echipa participă în procesul de elaborare. Protocolul se discută în colectiv și se aprobă de către directorul instituției. Vor fi implicate cadrele medii și alți beneficiari (lucrătorii CNAM, departamentelor non-medicale etc). Protocoalele vor fi revizuite o dată la 2-3 ani. Administrația asigură suportul echipelor care elaborează protocoale locale instituționale, dacă este necesar. Instituția poate examina posibilitatea organizării unui centru de informare/documentare în protocoale locale.

III. Auditul proximităților de deces matern și perinatal

Auditul reprezintă un mecanism de evaluare și îmbunătățire a calității asistenței oferite pacienților.

Auditul este un instrument educațional puternic, care este cu succes implementat în instituțiile medicale la nivel național și instituțional. Implementarea anchetei confidențiale a cazurilor de proximitate de deces matern și perinatal de către **Echipă** la nivel de instituție prin analiza sistematică și critică a calității asistenței medicale, inclusiv a procedurilor de diagnosticare și tratament, utilizării resurselor și rezultatelor de care beneficiază pacienții va îmbunătăți rezultatele și crește calitatea la nivel de instituție.

ETAPA 5. MONITORIZAREA/EVALUAREA MĂSURILOR DE CREȘTERE A CALITĂȚII. EVALUARE INTERNĂ ȘI BENCHMARKING
Pentru monitorizarea măsurilor de creștere a calității

Indicatori

Indicatori	Calcularea indicatorului		Sursa de colectare a datelor	Perioada propusă pentru colectare/raportare
1. Ponderea gravidelor luate sub supraveghere medicală, inclusiv cu vârsta sarcinii 12 s.g. (12 săptămâni+6 zile)	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Carnetul perinatal (formularul 113)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de gravide luate sub supraveghere până la ≤ 12 s.g. Y - numărul total de gravide			
2. Ponderea femeilor gravide care au luat preconcepțional supliment de acid folic	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Carnetul perinatal (formularul 113)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de gravide care au luat preconcepțional supliment de acid folic Y - numărul total de gravide			
3. Rata femeilor gravide care au fost referite de la nivelele I și II la nivelul III, cu indicații pentru nivelul III.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de gravide care au fost referite de la nivelele I și II, la nivelul III în dependență de risc Y - numărul total de gravide			
4. Ponderea nou-născuților aplicați în contact "piele la piele" pe parcursul primei ore de la naștere (≥ 60 minute).	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație neonatală (formularul 097/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de nou-născuți aplicați în contact "piele la piele" pe parcursul primei ore de la naștere (≥ 60 minute) Y - numărul total de nou-născuți vii, cu excepția celor ce au necesitat măsuri de resuscitare sau îngrijiri speciale			
5a. Ponderea copiilor alăptați natural precoce pe parcursul primei ore de viață, % de alăptare la sân la externare din maternitate.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație neonatală (formularul 097/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de nou-născuți alăptați natural precoce pe parcursul primei ore de viață Y - numărul total de nou-născuți vii, cu excepția celor ce au necesitat măsuri de resuscitare sau îngrijiri speciale			

Echipa va elabora indicatori pentru măsurarea progresului măsurilor de ameliorare (de intrare, de ieșire, de rezultat, de proces).

Indicatorii de calitate sunt instrumente pentru măsurarea nivelului de realizare al obiectivelor propuse, activităților realizate și rezultatelor obținute în urma implementării măsurilor de îmbunătățire a calității. Indicatorii vor fi colectați periodic.

Indicatorii trebuie să fie: *specifci, măsurabili, realizabili, realiști și să se încadreze într-un interval de timp stabilit.*

Odată cu definirea proceselor în instituție **Echipa** va dezvolta indicatori care permit de a judeca dacă procesele se derulează cu succes sau nu (managementul bazat pe procese).

Auditul calității și evaluarea internă vor combina analiza indicatorilor măsuțați cu observațiile rezultate în urma evaluării la fața locului prin vizite la unitățile pilot și întâlniri ale echipelor. Un instrument de evaluare internă va fi elaborat și va include lista indicatorilor comuni și criteriile de evaluare.

Activitățile de **benchmarking** încep prin compararea performanței instituțiilor de același nivel cu ajutorul indicatorilor și a evaluărilor interne. Benchmarkingul are ca scop preluarea experiențelor pozitive și implementarea la scară largă a celor mai bune practici într-un anumit domeniu. Este un proces în primul rând educativ și un exercițiu de comunicare la nivelul sistemului deoarece identifică metodele folosite de cei care „performează” și exportă aceste metode prin adaptare la specificul altor unitati participante.

5b. % nou-născuților ce sunt alăptați exclusiv la sân la externare din maternitate.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație neonatală (formularul 097/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de nou-născuți alăptați exclusiv la sân la externare Y - numărul total de nou-născuți vii, cu excepția celor ce necesită îngrijiri speciale			
6. Ponderea nașterilor premature (≤ 34 s.g.) cu administrare de glucocorticoizi (doza completă) cu scop profilactic a SDR	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nașterilor premature (≤ 34 s.g.) cu administrare de glucocorticoizi (doza completă) cu scop profilactic a SDR Y - numărul total de nașteri premature cu termenul de gestație (≤ 34 s.g.), cu excepția cazurilor când sunt contraindicații glucocorticoizii			
7a. Ponderea nașterilor ce au fost monitorizate	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nașterilor monitorizate Y - numărul total de nașteri			
7b. Ponderea nașterilor cu utilizarea partogramei	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nașterilor în care a fost utilizată partograma Y - numărul total de nașteri, cu excepția cazurilor de operații cezariene planice			
7c. Ponderea nașterilor cu risc la care s-a efectuat CTG continuu ca instrument de monitorizare a nașterii	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul de nașteri cu risc la care s-a efectuat CTG continuu Y - numărul total de nașteri cu risc monitorizate			
8a. Ponderea nașterilor terminate prin operație cezariană (va include cele electivă, urgent) din ele % OC efectuate în urma schimbărilor pe partogramă.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nașterilor terminate prin operație cezariană Y - numărul total de nașteri			
8b. Ponderea nașterilor terminate prin operație cezariană urgentă ca indicație a schimbărilor pe partogramă	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nașterilor terminate prin operație cezariană urgentă Y - numărul total de nașteri cu aplicarea partogramei			
9. Ponderea nașterilor unde a fost aplicată conduita activă a perioadei a III-a a nașterii.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nașterilor la carea fost aplicată conduita activă a perioadei a III-a a nașterii Y - numărul total de nașteri, cu excepția cazurilor de operație cezariană			
10a. Incidența cazurilor de corioamniotă în naștere.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*1000	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul cazurilor corioamniotă Y - numărul total de nașteri			
10b. Incidența complicațiilor inflamatorii după OC.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*1000	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul cazurilor de complicații inflamatorii după OC Y - numărul total de nașteri			
11. Ponderea nou-născuților care au dezvoltat infecție nosocomială ≥ 48 ore după naștere (pneumonie, omfalită, EUN, sepsis, agravarea stării clinice ce au necesitat administrare de antibiotice).	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*1000	Fișa de observație neonatală (formularul 097/e)	1 dată la 6 luni
	X - numărul nou-născuților care au dezvoltat infecție nosocomială în 48 ore după naștere (pneumonie, omfalită, EUN, sepsis, agravarea stării clinice ce au necesitat administrare de antibiotice) Y - numărul total de nou-născuți vii			
12a. Numărul total de protocoale instituționale elaborate în instituție				1 dată la 6 luni

12b. Numărul total de protocoale locale (inclusive de procedură) elaborate în instituție			1 dată la 6 luni
13. Numărul de instruiți documentate (aprobate prin ordine locale) efectuate cu lucrătorii medicali (medici, moașe, asistente medicale), instruiți în urgențe obstetricale, neonatale.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	X - de instruiți documentate Y - numărul total de instruiți	1 dată la 6 luni
14. Numărul (%) de femei gravide cu termenul de gestație până la 32 s.g. transportate la nivelul III (referite "in utero").	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100 X - numărul de femei gravide cu termenul de gestație până la 32 s.g. transportate la nivelul III (referite "in utero") Y - numărul total de nașteri cu termenul de gestație până la 32 s.g.	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e) 1 dată la 6 luni
15. Ponderea nașterilor premature cu ruperea prematură a membranelor (>18 ore) care au primit antibiotice cu 4 ore înainte de naștere pentru profilaxia infecției intrauterine (conform protocolului).	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100 X - numărul de nașteri premature cu ruperea prematură a membranelor (>18 ore) care au primit antibiotice cu 4 ore înainte de naștere pentru profilaxia infecției intrauterine Y - numărul total de nașteri premature cu ruperea prematură a membranelor (>18 ore)	Fișa de observație obstetricală (formularul 096-1/e) 1 dată la 6 luni
16. Ponderea nou-născuților cu un scor Apgar ≤3 puncte la minutul 5 de viață.	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100 X - nr. nou-născuților cu un scor Apgar mai jos de 3 puncte la minutul 5 de viață Y - numărul total de nou-născuți în asfizie	Fișa de observație neonatală (formularul 097/e) 1 dată la 6 luni
18. Ponderea nou-născuților transportați pe linia AVIASAN la nivelul III în coraport cu numărul total de nou-născuți	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100 X - numărul nou-născuților transportați pe linia AVIASAN la nivelul III Y - numărul total de nou-născuți vii	Fișa de transportare 1 dată la 6 luni
19. % de asigurare cu medicamente în conformitate cu recomandările Ghidului național B	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100 X - numărul de medicamente Y - numărul necesar de medicamente total	1 dată la 6 luni
20. % de asigurare cu consumabile pentru echipamente și utilaje în conformitate cu recomandările Ghidului național B	$\left(\frac{X}{Y}\right)$	*100 X - numărul de consumabile pentru echipamente și utilaje Y - cantitatea totală necesară de echipamente și utilaje	1 dată la 6 luni

Acest concept necesită să fie implementat printr-un ordin local prin intermediul Comitetului de Calitate la nivel de instituție, aprobând indicatorii perinatali la nivel

de instituție cu raportarea trimestrială datelor privind nivelul de implementare.

Recepționat 16.12.2012



PROFESOR UNIVERSITAR PETRU ROȘCA LA CEA DE-A 75 ANIVERSARE



Numele profesorului universitar Petru Roșca este bine cunoscut în Republica noastră, deoarece face parte din pleiada savanților profesioniști, caracterizați prin responsabilitate, înalte calități morale și civice. Omagiind-ul putem confirma că Dl. Petru Roșca este o persoană împlinită, care și-a consacrat activitatea sa domeniului îndrăgit urmând deviza „o mamă

fericită și copil sănătos”.

A văzut lumina zilei pe 23.03.1938 la Iași, România într-o familie de slujbași. Când avea 4 anișori familia a revenit la baștina lui taică-său, în comuna Hîrtop, Florești. După școala din sat urmează școala de felceri și moașe din or. Bălți (a.1955) pe care o absolveste cu mențiune. Astfel, Dl P.Roșca reușește să-și împlinească visul - de a fi student la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. După absolvirea instituției cu Diploma de Merit (a. 1961), în virtutea legii este repartizat pentru 3 ani în calitate de medic obstetrician-ginecolog în satul Dânjeni, Ocnița. Activitatea la țară l-a călît, și i-a oferit și posibilitatea de a păși mai departe. Încă pe atunci se prezentase ca un medic cărturar, care pătrunde în enigmatul cărții, dorește să însușească mereu ce este nou și modern. De astfel de cadre Republica avea nevoie, și mulțumit de șansa ce i s-a oferit devine doctorand la Universitatea de Medicină din Kiev, Ucraina (a.1963). Ministrul N.Testemițanu care s-a remarcat prin scopul suprem de a promova cadrele naționale îl recheamă pe P.Roșca în Moldova, ca în comun cu prof. Gh.Paladi, specialist principal al Ministerului Sănătății să perfecționeze serviciul de obstetrică și ginecologie. Din acel moment Domnia sa pe drept ia cu asalt organizarea asistenței medicale pe specialitate, traversând ierarhic ascensiunea în carieră de la asistent (1972-1975), conferențiar (1975-1986), profesor universitar, și din 1986 - Șef catedră Obstetrică Ginecologie, facultatea de perfecționare a medicilor, apoi a studenților. Din a.1998 este Șef Clinică Maternitatea Municipală №2 și secția ginecologie IMSP „Sf. Arhanghel Mihail. Pe parcursul anilor 1990-1998 a activat ca specialist principal în obstetrică-ginecologie al Ministerului Sănătății având un aport semnificativ în ameliorarea asistenței medicale în acest domeniu. A studiat în profunzime „Unele aspecte epidemiologice și medico-organizatorice a morbidității și mortalității materne și perinatale în Republica Moldova. Sănătatea re-

producerii umane și planificarea familială au stat la baza cercetărilor următoare, ce au servit drept argumente științifice în elaborarea a 19 recomandări metodice de rang republican și internațional. Specialiștii români pe drept i-au apreciat capacitățile teoretice și practice, oferindu-i Diploma de Excelență în Obstetrică și Ginecologie.

Profesorul universitar Petru Roșca - savant și pedagog experimentat cu cunoștințe profunde pe care le împărtășește cu multă răbdare și atenție studenților, rezidenților, medicilor și colaboratorilor. Din discuțiile cu Dl. P.Roșca faci concluzia căci problemele în disciplină le cunoaște în profunzime și pleci de la el cu dorința de a studia și mai mult.

Realizările științifice au fost reflectate în peste 200 publicații științifice, dintre care 3 monografii, un manual în obstetrică, curs de instruire „Îngrijirea antenatală”, Ghiduri Naționale A,B,C. Domnul profesor este conducător științific la 3 teze de doctor în medicină, coautor la elaborarea „Programului unic de pregătire prin rezidențiat” (1992).

Pentru merite științifice, didactice și manageriale deosebite Domniei sale i s-a conferit titlul de „Om emerit a Republicii Moldova”, i s-au decernat două medalii comemorative „N.Testemițanu” și „Diploma de onoare a USMF”.

Tot ce a reușit profesorul Roșca să realizeze se datorează pe drept muncii perseverente, muncii asidui de zi cu zi, depășind situațiile complicate datorită umorului specific doar D-lui. Mai mul de 15 ani a activat în calitate de secretar al Asociației științifico-practice în obstetrică și ginecologie. Timp de 9 ani a fost președintele Comisiei Republicane de atestare a medicilor în specialitate. Urmează să fie membru al Consiliului specializat în obstetrică și ginecologie de susținere a tezelor de doctor și doctor habilitat, membru al Comisiei de Experți a Ministerului Sănătății, membru a consiliului de redacție a „Buletinului de perinatologie” și „Curier medical”.

Destinul i-a hărăzit Dl-ului P.Roșca o viață interesantă și neliniștită dar, împlinită. Datorită devotamentului, curajului, înțelepciunii, azi merită toate laudele noastre la acest jubileu. Multsimată Dl. P.Roșca, noi suntem cu profundă recunoștință pentru acel continuu sprijin moral și material din partea soției, feciorilor și nepoților D-voastră.

Cu prilejul aniversării din numele colegilor și întregii comunități Vă adresăm tradiționala urare: Să trăiți! La mulți ani! Activitate creatoare!

Vă urăm optimism, clipe fericite, recunoștință din partea discipolilor și tot binele, care pe deplin îl meritați.

Asociația medicilor obstetricieni ginecologi, colecțivul catedrei Obstetrică Ginecologie USMF "Nicolae Testemițanu".