

2(42) 2009

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂȚ FRUMOS
ȘI SĂNĂȚOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

MATERIALELE CONFERINȚEI ANUALE ICȘDOSMȘIC

MATERIALS OF ANNUAL CONFERENCE ICȘDOSMȘIC

Ludmila Ețco
PROIECTUL INSTITUȚIONAL „DETERMINAREA
FACTORILOR DE RISC MAJOR ÎN MORBIDITATEA ȘI
MORTALITATEA PERINATALĂ”: REZULTATE ȘI EVALUĂRI

3

Ludmila Ețco
THE IDENTIFICATION OF HIGH RISK MORBIDITY AND
MORTALITY FACTORS - PROJECT STUDY RESULTS

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Caraus
DINAMICA IMPLEMENTĂRII TEHNOLOGIILOR ASIS-
TENȚEI PERINATALE ÎN REPUBLICĂ ÎN PERIOADA 1998-2008

8

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Caraus
DYNAMICS OF INTRODUCTION OF THE MAIN
INTERVENTIONS IN THE PERINATAL CARE DURING
1998-2008 YEARS

**Ala Cojocar, Liubov Vasilos, Marina Aramă, Adela
Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea**
REZULTATELE IMPLEMENTĂRII PROIECTULUI
“ELABORAREA ECOPATOGENIEI MALADIILOR ALERGICE LA
COPII”

28

**Ala Cojocar, Liubov Vasilos, Marina Aramă, Adela
Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea**
RESULTS OF THE „ELABORATION OF ALLERGIC
DISEASES' ECOPATOGENESIS OF CHILDREN” PROJECT
IMPLEMENTATION

Gh. Railean
STAREA SISTEMULUI IMUN LA COPIII CU DEREGLĂRI
NEUROVEGETATIVE

33

Gh. Railean
THE IMMUNOLOGICAL STATUS FOR CHILDREN WITH
PATHOLOGY AUTONOMIC DISTURBANCE

Gavril Boian
DIMINUAREA IMPACTULUI INFECȚIEI ȘI TRAUMEI
PERINATALE ASUPRA GENEZEI COMPLICAȚIILOR
POSTOPERATORII LA NOU-NĂSCUȚII CU MALFORMAȚII
CONGENITALE

38

Gavril Boian
REDUCTION OF INFLUENCE OF AN INFECTION
AND PERINATAL TRAUMAS ON OCCURRENCE OF
POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AT NEWBORNS
WITH CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES

V. Petrov
ASPECTE OBSTETRICIALE ALE MORTALITĂȚII
PERINATALE

45

V. Petrov
OBSTETRICAL ASPECTS OF PERINATAL MORTALITY

ARTICOL ORIGINAL

ORIGINAL PAPERS

Victoria Sacară, Elena Scvortova, Victoria Florea
INFLUENȚA GENELOR CICLULUI FOLAT ASUPRA
MANIFESTĂRIILOR FENOTIPICE ÎN DISTROFIA MUSCULARĂ
DUCHENNE / BECKER

45

Victoria Sacara, Elena Scvortova, Victoria Florea
INFLUENCE OF GENES OF FOLATE CYCLE ON THE
PHENOTYPIC EVENTS OF MUSCULAR DYSTROPHY
DUCHENNE / BECKER

**Svetlana Șciuca, Ianoș Adam, Rodica Selevestru, Violeta
Japaleu**
ROLUL PATOGENIC AL UNOR FACTORI ETIOLÓGICI
ÎN ASTMUL PEDIATRIC

51

**Svetlana Șciuca, Ianoș Adam, Rodica Selevestru, Violeta
Japaleu**
PATHOGENIC ROLE OF SOME ETIOLOGICAL FACTORS
IN PEDIATRIC ASTHMA

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA PACIENȚII
CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ȘI DISPLAZII DE TESUT
CONJUNCTIV

56

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco
HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH
MITRAL VALVE PROLAPSE AND DYSPLASIA OF
CONNECTIVE TISSUE

CAZ CLINIC

V. Petrovici, V. Rusu, Ş. Samciuc
CALCINOZA ARTERIALĂ IDIOPATICĂ DIFUZĂ
COMPLICATĂ CU INFARCT MIOCARDIC LA COPIL -
PREZENTARE DE CAZ

61

CLINICAL LECTURE

V. Petrovici, V. Rusu, Şt. Samciuc
IDIOPATHIC ARTERIAL DIFFUSE CALCIFICATION
COMPLICATED WITH ACUTE INFARCT OF
MYOCARDIUM IN CHILD – CASE REPORT

ARTICOL SCURT

В.И.Пирогова, И.И. Охабская
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕЦИИ
ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ
С УСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕСТАЦИОННОГО
ПРОЦЕССА

68

SHOT REVIEW

V. I. Pirogova, I.I. Ohabskaia
THE PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PLACENTARY
INSUFFICIENCY OF PREGNANT WOMEN WITH
COMPLICATED GESTATIONAL PROCESS

CONFERINȚA

AL IV-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE
GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ, CU TEMATICA:
„CONTROVERSE ÎN GINECOLOGIA
ENDOCRINOLOGICĂ”

71

CONFERENCE

THE IVTH CONGRESS OF ROMANIAN ASSOCIATION OF
ENDOCRINOLOGICAL GYNECOLOGY

BIBLIOTECA COHRANE

**Pak C. Ng, Cheuk H. Lee, Flora Liu Bnur, Iris H.S. Chan,
Anthony W.Y. Lee, Eric Wong, Hin B. Chan,
Christopher W.K. Lam, Benjamin S.C. Lee și Tai F. Fok**
Pediatrie 2006;117; 367-375
STUDIUL DUBLU-ORB, RANDOMIZAT, CONTROLAT
AL „DOZEI DE ÎNCĂRCARE” DE HIDROCORTIZON PENTRU
TRATAMENTUL DE URGENȚĂ AL HIPOTENSIUNII
REFRACTARE LA COPIII PREMATURI

73

THE COCHRANE LIBRARY

**Pak C. Ng, Cheuk H. Lee, Flora Liu Bnur, Iris H.S. Chan,
Anthony W.Y. Lee, Eric Wong, Hin B. Chan,
Christopher W.K. Lam, Benjamin S.C. Lee și Tai F. Fok**
Pediatrie 2006;117; 367-375
A DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, CONTROLLED
STUDY OF A “STRESS DOSE” OF
HYDROCORTISONE FOR RESCUE TREATMENT OF
REFRACTORY HYPOTENSION IN PRETERM INFANTS

INFORMAȚIE

DESPRE PETRECEREA CONGRESULUI V AL
PEDIATRIILOR ȘI NEONATOLOGILOR DIN RM
CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

82

INFORMATION

ABOUT THE ORGANIZATION OF THE VTH CONGRESS
OF PEDIATRICIANS AND NEONATOLOGISTS FROM
THE REPUBLIC OF MOLDOVA WITH INTERNATIONAL
PARTICIPATION



COLEGIUL DE REDACȚIE

Președintele consiliului de redacție **E. GLADUN**
Vice-președinte **P. STRATULAT**
Vice-președinte **V. FRIPTU**
Vice-președinte **Ludmila EȚCO**
Secretar responsabil **M. ȘTEMBERG**
Eva GUDUMAC, Olga CERNEȚCHI Liubovi VASILOS,
G. BOIAN, V. MOȘIN,

CONSILIUL DE REDACȚIE

A. ALIAMAZEAN (Rusia), **V. ANCAR** (România), **B. VENȚOVSCI**
(Ucraina), **P. VÂRTEJ** (România), **G. LANDZENE** (Danemarca), **F.**
DAHNO (Ucraina), **D. DEVICTOIR** (Franța), **V. ZAPOROJAN** (Ucraina),
G. COVALCIUC (Moldova), **M. MOLDOVANU** (Moldova), **GH. PALADI**
(Moldova), **Florentina PRICOP** (România), **M. ROTARU** (Moldova), **A.**
SERBENCO (Moldova), **M. RUDI** (Moldova), **Vera SMETNIC** (Rusia),
V. SEDOV (Rusia), **Elena UVAROVA** (Rusia), **F. STAMATIN** (România),
M. ȘTARC (Israel), **F. UXA** (Italia), **M. CARRAPATO** (Portugalia), **A.**
ANSTAKLIS (Grecia), **Alberta BACCI** (Danemarca), **Elizaveta Șunico**
(Ucraina), **Silvia STOICESCU** (România), **D. GLINOVER** (Belgia).

Adresa redacției:

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

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. Batâr/ Redactor tehnic și artistic C. Marius
Tiparul a fost executat la Tipografia “Reclama” sub Comanda nr. 91, tiraj 500 ex.
Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.



Ludmila Ețco

PROIECTUL INSTITUȚIONAL „DETERMINAREA FACTORILOR DE RISC MAJOR ÎN MORBIDITATEA ȘI MORTALITATEA PERINATALĂ”: REZULTATE ȘI EVALUĂRI

*IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului
(director – dr. hab. șt. med., profesor-cercetător Ludmila Ețco)*

În ultimii ani s-a demonstrat că metodele tradiționale de divizare a femeilor gravide în grupuri de risc minim, mediu și major se reduc la o simplă constatare a factorilor de risc, iar uneori implică acordarea neargumentată a asistenței specializate, în timp ce femeile cu complicații severe nu au acces la acest ajutor (2, 4, 5).

OMS recomandă o conduită atentă pentru toate femeile însărcinate.

Altfel vorbind, femeia se va referi la grupul cu evoluție normală a sarcinii până atunci când vor apărea semnele de complicații (patologii), conform supravegherii grupurilor de risc matern la nivelurile I, II și III de asistență perinatală, elucidate în „Carnet medical perinatal” (Formular nr.113/e), aprobat prin ordinul MS al RM nr. 139 din 28.05.02 (3, 6).

Scopul acestui studiu a fost aprecierea riscurilor la parturientele internate în IMSP ICȘDOSMȘIC pentru determinarea factorilor de risc major ai mortalității perinatale și elaborarea măsurilor concrete de reducere a lor.

Studiul a fost efectuat în cadrul Programului de Stat „Biomedicina, farmaceutica, menținerea și fortificarea sănătății” în anii 2006-2008.

Studiul a urmărit stabilirea factorilor materni, ai evoluției sarcinii, nașterii și perioadei precece care mai des pot provoca stări patologice sau decesul copilului (1, 7, 8, 9, 10).

Rezultatele scontate:

- Aprecierea factorilor de risc de bază, care duc la patologia perinatală

- Elaborarea în baza lor a indicilor pentru aprecierea riscului nașterii pentru făt și nou-născut în perioada pre- și intranatală

- Elaborarea, ținând cont de gradul riscului, schemelor standardizate de conduită a sarcinii și nașterii în funcție de complicațiile extragenitale și/sau obstetricale concrete

- Studiarea eficacității metodelor standardizate de sarcină, naștere și scăderea patologiei perinatale

- Utilizarea protocoalelor clinice standartizate la

toate nivelurile de acordare a asistenței medicale mamei și copilului în Republica Moldova

Material și metode:

În vederea soluționării scopului propus a fost elaborat un program de studiu, care a inclus:

- revizuirea literaturii pe tema dată (în total au fost studiate 482 surse bibliografice);

- elaborarea anchetei pentru evaluarea (în conformitate cu 108 parametri) a fiecărui caz de sarcină și naștere (în total analizate 13154 cazuri);

- studiul retrospectiv al prezentațiilor pelvine; sarcinii multiple; hipertensiunii arteriale induse de sarcină și preeclampsie; ruperii prenatale de membrane; cazurilor de operație cezariană.

În cadrul studiului factorilor de risc s-a folosit metodologia studiului de cohortă prospectivă.

Pentru includerea pacientelor în studiu s-a folosit în calitate de pas fiecare a treia zi a lunii, astfel, în total, pe parcursul unei luni erau selectate toate nașterile timp de 10 zile în maternitate din totalul de 30 de zile ale lunii. Studiul s-a desfășurat de la expunere la rezultat. Fiecare persoană din ambele grupuri – expus și neexpus – a fost urmărită până la apariția unuia din următoarele rezultate: problema de sănătate sau decesul.

- Analiza minuțioasă a nașterilor care s-au finalizat cu mortalitate perinatală a inclus studiul frecvenței anumitor indici și determinarea riscului relativ de mortalitate și mortalitate neonatală precece (RR) și, de asemenea, importanța lor în structura mortalității (% riscului atribuabil - % RA) în anumite situații obstetricale.

Rezultate și discuții

În orice țară mortalitatea perinatală este influențată de:

- nivelul socio-economic;
- starea ecologiei;
- starea preconcepțională a sănătății femeii;
- caracterul complicațiilor obstetricale și al patologiei extragenitale;
- calitatea acordării asistenței medicale;

• accesibilitatea asistenței medicale de urgență și specializată.

La analiza mortalității perinatale în centrul de ni-

velul III (tabelul 1) se observă că indicatorii obținuți sunt în strânsă corelație cu întreg sistemul de acordare a asistenței medicale din republică.

Tabelul 1

Numărul de nașteri și mortalitatea perinatală în Republica Moldova și în IMSP ICȘDOSMșiC, în dinamică

Indicatorii/anii	2003	2004	2005	2006	2007	2008*
Numărul de nașteri						
total pe republică, abs.	36046	37124	37088	37069	37721	38432
inclusiv nașteri premature, %	2,9	3,2	2,8	2,7	2,7	2,8
total pe ICȘDOSMșiC, abs.	3817	3697	4099	4409	4711	4889
inclusiv nașteri premature, %	8,4	8,7	10,5	10,9	10,8	8,5
Mortalitatea perinatală						
pe republică, ‰	11,4	11,2	11,5	10,5	10,3	13,7
pe ICȘDOSMșiC, ‰	23,7	24,8	33,1	26,8	22,3	27,8

* din 01.01.2008 înregistrarea nou-născuților se efectuează de la 500 g.

În ultimii ani se atestă majorarea numărului de nașteri (inclusiv premature) în centrul perinatal de nivelul III, care a atins 4889.

Acest fenomen este influențat de următoarele momente:

- exigențele Ministerului Sănătății și CNAM privind regionalizarea asistenței medicale;
- îndreptarea spre centrul de nivelul III a contingentului de gravide și parturiente cu patologii obstetricale și extragenitală gravă;
- concentrarea la centrul de nivel III a nașterilor premature până la 32 s.a.

Calculul riscului relativ ce caracterizează starea de sănătate a mamei, evoluția sarcinii, nașterii, starea nou-născutului a permis să scoatem în evidență impactul următorilor factori de risc asupra dezvoltării stărilor patologice la mame și copiilor lor, cum ar fi:

- preeclampsia în sarcină (RR 3,66; ÎI 1,44-10,57);
- hipoxie cronică intrauterină (RR 1,78; ÎI 0,99-3,86);
- ruperea precoce a pungii amniotice – circa 12 ore (RR5,55; ÎI 3,01-13,79);
- bradicardia fetală (18,31; ÎI 4,76-80,1);
- vârsta mică de gestație (RR 6,56, ÎI 1,59-28,09).

1. În perioada antenatală:

- infecție respiratorie virală acută;
- infecția urinară;
- iminența de naștere prematură;
- hipertensiune arterială indusă de sarcină.

2. În perioada intranatală:

- infecția urinară;
- hipotrofia intrauterină a fătului;
- infecțiile extragenitale.

3. În perioada neonatală:

- maladii cu transmitere sexuală (RR 3,93; ÎI

1,66-9,8);

- numărul inadecvat de vizite la medicul specialist în timpul sarcinii (RR 2,24; ÎI 1,71-5,6);

- iminența nașterii premature (RR 2,96; ÎI 1,19-8,67);

- bradicardia fetală (RR 2,59; ÎI 0,66-13,3);

- prezența malformațiilor congenitale la copil (RR 2,96; ÎI 1,19-8,77);

- administrarea inadecvată a terapiei antibacteriene (RR 1,98; ÎI 1,13-4,56);

- necunoașterea de către mamă a semnelor de pericol (RR 2,29; ÎI 1,24-5,2).

În cele ce urmează ne vom referi la unele momente care ar trebui să ne pună în gardă, examinând gravidele din momentul luării lor în evidență (fig. 1).

- Vârsta <19 sau >35 de ani;
- Starea civilă – 16% necăsătorite;
- Locul de trai – 80% din mediul rural;
- Angajarea în câmpul muncii – 52% neangajate.

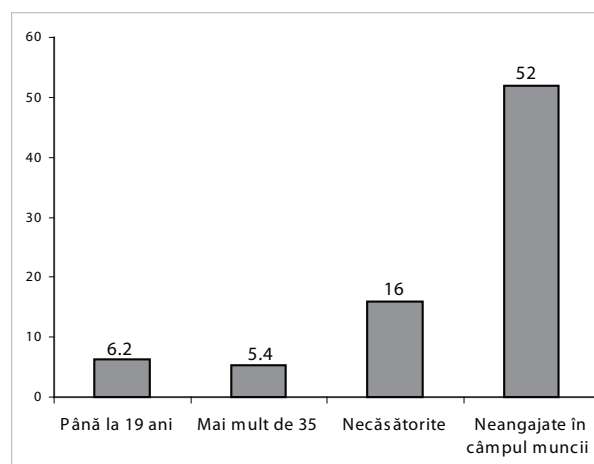


Fig. 1 Factorii care duc la apariția complicațiilor în sarcină (%)

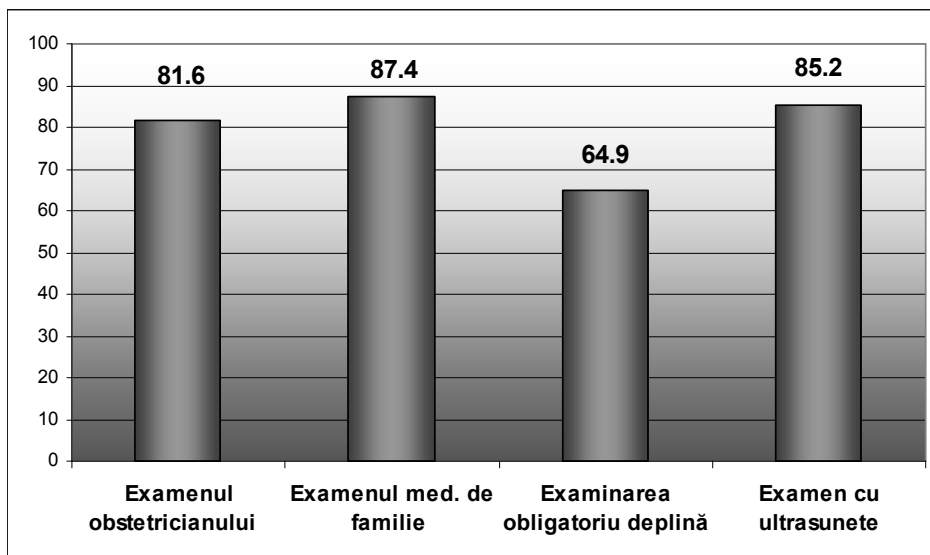


Fig. 2 Nivelul examinării în timpul gravidității (%)

Analiza datelor (fig. 2) privind influențarea numărului de vizite la medicul de familie în timpul sarcinii (cu alte cuvinte nu au beneficiat de supraveghere adecvată în timpul sarcinii) indică următoarele:

- **25% din mamele a căror copii au decedat în maternitate nu s-au adresat la medicul de familie nici o singură dată pe parcursul sarcinii;**

- 40% mame a căror copii au decedat au efectuat mai puțin de 4 vizite la medicul de familie;

- 20% au efectuat 5-6 vizite.

Conform recomandărilor OMS, pentru un rezultat satisfăcător al sarcinii sunt necesare cel puțin 4 vizite antenatale.

15% din paciente nu au fost supuse niciodată – în timpul sarcinii, examenului ecografic, ceea ce explică nivelul înalt al malformațiilor în structura letalității perinatale (fiecare al 3-lea nou-născut).

35% nu au trecut examinarea paraclinică conform cerințelor Programului Unic de Asigurări obligatorii în medicină.

Totodată, studiul a demonstrat că în majoritatea cazurilor sarcina a decurs cu diverse complicații:

- anemie – 66%
- maladiile tractului urinar – 28,3%
- maladiile inflamatorii ale organelor genitale - nespecifice – 22,7%
- specifice – 3,6%
- focare de infecție extragenitală – 15,7%
- afecțiunile ficatului și sistemului hepatobiliar – 7,3%
- endocrinopatii – 5%

Pe parcursul sarcinii actuale s-a observat:

- hipoxia cronică intrauterină a fătului – 16% (însă cardiocardiografia în naștere s-a efectuat numai în 8% cazuri)
- iminență de naștere prematură – 14%
- iminență de întrerupere a sarcinii – 13%
- gestoză tardivă – 11% (dintre care forma severă cu debut de hipertensiune precoce până la 24 săptămâni) – 29%
- poli- și oligoamnios – 9% (tratamentul s-a efectuat numai la 2/3 din gravide).

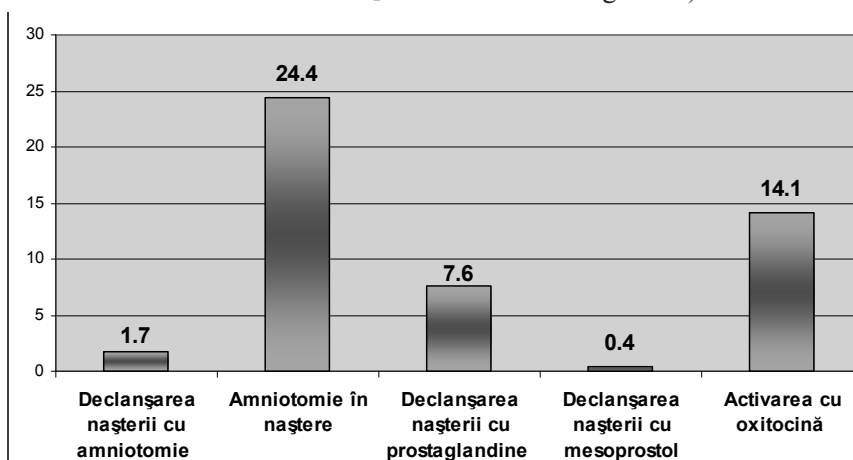


Fig. 3 Utilizarea metodelor de declanșare a nașterii (%)

Ruperea precoce și prematură a pungii amniotice a fost constatată în 39% cazuri, perioada alichidiană a depășit 12 ore în 11% cazuri, ceea ce a necesitat declanșarea (9,7%) sau activarea contracțiilor cu soluție de oxitocină (14%) (fig. 3).

Cunoaștem cu toții că în ultimul timp procentul nașterilor prin operația cezariană în republică a crescut vădit și că intervalul de timp de la luarea deciziei până la efectuarea cezarienei este hotărâtor pentru starea copilului. Cercetările noastre au arătat asocierea semnificativă și puternică dintre efectuarea ope-

rației cezariene la mai mult de 30 min după luarea deciziei și decesul copilului (RR pentru deces 1,28; OR 2,2; II 1,5-2,3).

Conform recomandărilor OMS, acest timp nu trebuie să depășească 30 min.

Numai în 16,5% cazuri pacientele se prezentau la naștere cu persoana de susținere.

În tabelul 2 sunt prezentați unii factorii de risc major ce au contribuit la mortalitatea perinatală în patologia obstetricală și măsurile de prevenire a lor ce se impun.

Tabelul 2

Factorii de risc major ce au contribuit la mortalitate perinatală în patologia obstetricală, măsurile de prevenire a lor

Patologia obstetricală	Factorul de risc	Măsuri de prevenire
Hipertensiune indusă de sarcină	Timpu întârziat de declanșare a nașterii	Conduită strictă conform standardelor și protocoalelor clinice. Declanșarea la timp a nașterii
Prezenție pelvină	Nivelul scăzut de operații cezariene în acest lot de paciente	Operația cezariană trebuie să constituie 70% în acest lot de paciente
Sarcină multiplă	Metoda neargumentată de declanșare a nașterii	Operația cezariană în caz de prezenție pelvină sau poziție transversă la primul făt.
Ruperea prematură a pungii amniotice	Lipsa sistemului de conduită	Conduită strictă conform standardelor și protocoalelor. Neadmiterea tușeului vaginal. Antibioprofilaxia după 12 ore
Operația cezariană urgentă	Spitalizarea întârziată în instituția de nivelul III. Depășirea timpului de la luarea deciziei până la efectuarea operației cezariene	Referirea la timp în instituția de nivelul III a gravidelor cu risc de operație cezariană din raioanele republicii. Efectuarea intervenției chirurgicale în primele 30 minute de la luarea deciziei.

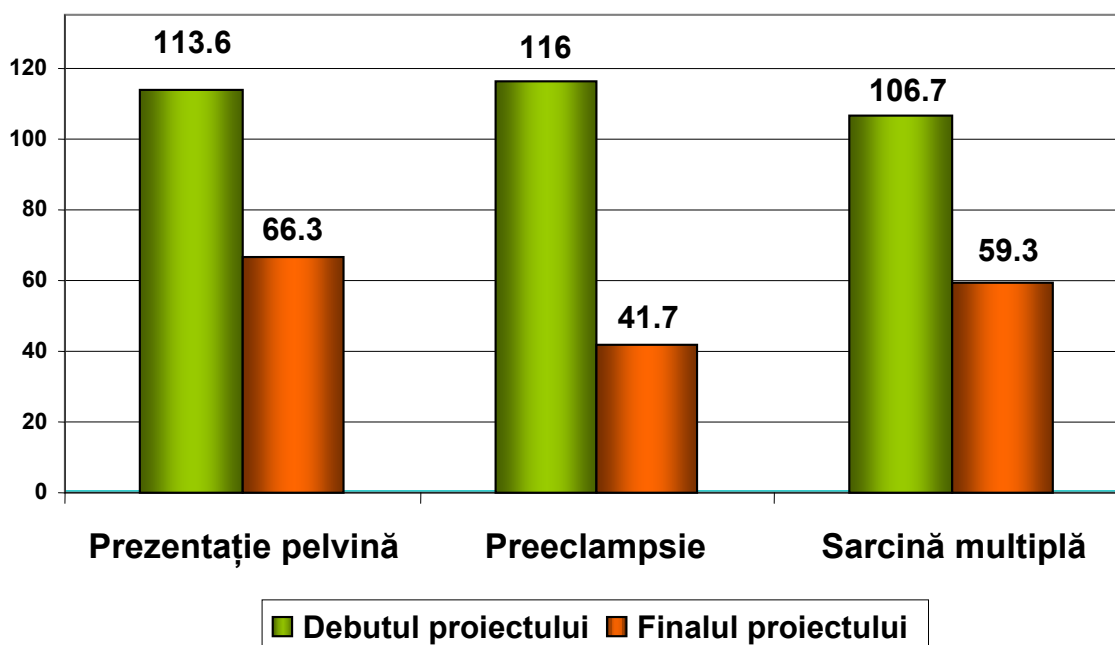


Fig. 4 Mortalitatea perinatală în dinamică (%)

Utilizarea pe larg a tehnologiilor cost-eficiente, a auditului deceselor perinatale și trecerea la conduita strict standardizată (conform protocoalelor clinice) a sarcinii și nașterii, conform obiectivelor proiectului realizat, a permis micșorarea mortalității perinatale de la 33,1‰ la 22,3‰, în anii 2006-2008 și oferă posibilitatea nașterii sigure (fig.4).

Menționăm, că și fără surse financiare suplimentare, e posibil de micșorat mortalitatea perinatală.

În concluzie:

1. Reducerea deceselor perinatale în rândul nou-născuților cu greutatea ≥ 2500 g este posibilă în lipsa unor investiții mari prin implementarea tehnologiilor cost-efective, cum sunt:

- completarea amplă și corectă a documentației primare (Formularul nr. 113/e „Carnetul perinatal”, Formularul nr. 111/e, „Fișa personală a gravidei și lăuzei”, Formularul nr. 096/e „Foaia de observație obstetricală”, Formularul nr. 067/e „Foaia de observație a nou-născutului”, Formularul nr. 069-1/e „Fișa de naștere”);

- monitoringul sarcinii prin gravidogramă și al nașterii prin partogramă;

- prezența persoanei de susținere și a specialistului calificat în naștere;

- resuscitarea esențială, adecvată și la timp a nou-născutului, conform standardelor și protocoalelor clinice.

La momentul actual numai la compartimentul Obstetrică există (publicate în Ghidurile Naționale) 50 de protocoale clinice, cu descrierea protocoalelor de îngrijire în sarcina fiziologică și patologică, acțiunile în cazuri de urgență, care trebuie să fie respectate cu strictețe la toate nivelurile de acordare a asistenței medicale mamelor și copiilor.

Prin ordinul MS nr. 71 din 12.03.09 „**Cu privire la instituirea grupurilor de autori pentru elaborarea și aprobarea Protocoalelor clinice naționale și Protocoalelor clinice ale locului de lucru**”, sunt aprobate încă 16 protocoale clinice care sunt în lucru, inclusiv în problemele abordate prin proiectul științific:

- sarcină și naștere multiplă;
- prezentație pelvină;
- operație cezariană.

2. Utilizarea standardelor și protocoalelor clinice permite o conduită unică în sarcină și naștere la toate nivelurile de asistență medicală, precum și o analiză obiectivă a datelor obținute.

3. Controlul managerial al conduitei standardizate a sarcinii și nașterii în grupurile de risc cu utilizarea pe larg a tehnologiilor cost-eficiente prin auditul intern.

4. Desfășurarea în regim curent a auditului deceselor perinatale cu studiul științific în continuare al

mortalității perinatale în caz de operație cezariană de urgență.

Bibliografie

1. Costachescu, Gh.; Grigore, M.; Suferința fetală perspective obstetricale. Univ. Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa” Iași. Congresul Național de Obst.-Ginec. București, Oct., 2002, p. 17-20.

2. de Franco E.A., Obrien J.M., Adair CD., Lewis D.F., Hall D.R. et al Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with short cervix: a secondary analysis from a randomized, double blind, placebo controlled trial, Ultrasound Obstet. Gynecol., 2007; 30: 697-705.

3. Ețco L. Infecția intrauterină și insuficiența placentară: rezultate și perspective.// Buletin de perinatologie.-2000. N.2. P.9-12.

4. Hilder L, Costeloe K, Thilaganathan B. Prolonged pregnancy: evaluating gestation specific risks of fetal and infant mortality. Br J Obstet. Gynaecol., 2003; 105:169-173.

5. Lilford RJ, Van Coverden de Groot HA și colab. The relative risks of caesarean section: (intrapartum and elective) and vaginal delivery: a detailed analysis to exclude to effects of medical disorders and other acute preexisting physiological disturbances. Br J Obstet. Gynaecol. 2005; 97:883-892.

6. Mercer B, Milluzzi C, Collin M: Perivable birth at 20 to 26 weeks of gestation: proximate causes, previous obstetric history and recurrence risk. Am J Obstet. Gynecol. 2005 Sep; 193(3 Pt2): 1175-80(Medline).

7. Paladi Gh., Iliadi Corina. Retardul de dezvoltare intrauterină a fătului și influența lui asupra indicilor perinatali. Buletin de perinatologie, N 1, 2005 pag.61-66.

8. Sultan AH, Kamm MA și colab. Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. Br Med J, 2000; 308:887-891.

9. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода: кардиотокография, доплерометрия, биофизический профиль плода. – Минск: Книжный дом. 2004. – 303.

10. Кулаков В.И., Орджоникидзе Н.В., Тютюник В.Л. Плацентарная недостаточность и инфекция. – М., 2004. – 455.

Людмила Ецко

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАКТОРОВ ВЫСОКОГО РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ – РЕЗУЛЬТАТЫ, ПОЛУЧЕННЫЕ В ХОДЕ РЕАЛИЗАЦИИ ПРОЕКТА

Определение беременных в группы риска с

целью оказания адекватного родовспоможения было в центре внимания данного проекта.

Целью проекта стало изучение течения беременности и родов при наличии факторов высокого риска перинатальной заболеваемости и смертности и разработка мероприятий по снижению данных показателей.

Материал и методы. На основе обзора литературы была разработана анкета, включающая 108 параметров и заполненная для 13 154 случаев беременности и родов. Был проведен ретроспективный анализ случаев тазового предлежания, артериальной гипертензии и преэклампсии во время беременности, несвоевременного излития околоплодных вод, операции кесарева сечения.

Выводы. Неблагоприятный исход беременности и родов в присутствии факторов высокого риска часто ассоциируется с несоблюдением клинических протоколов ведения беременности, с непривлечением высоко квалифицированных специалистов к процессу родов, а также с несвоевременной и неадекватной неонатологической помощью.

Ludmila Eţco

THE IDENTIFICATION OF HIGH RISK MORBIDITY AND MORTALITY FACTORS - PROJECT STUDY RESULTS

Definition of pregnant women in groups of risk with the purpose of rendering of adequate obstetric aid was the focus of attention presented project.

The purpose of study became assessment of pregnancy evolution and delivery result at presence of high risk factors for perinatal morbidity and death rates and development of actions on decrease in the given parameters.

Material and methods. On the basis of the review of the literature the questionnaire including 108 parameters and filled for 13 154 cases of pregnancy and delivery has been developed. The retrospective analysis of pelvic position cases, arterial hypertension and preeclampsy during pregnancy, preterm delivery, caesarian sections has been lead.

Conclusions. The failure of pregnancy and delivery at presence of high risk factors often associates with non-observance of clinical protocols on antenatal care, with not attraction of competent experts to delivery process, and also with untimely and inadequate neonatological intervention.

Recepţionat 05.06.09

© P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauş

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauş
**DINAMICA IMPLEMENTĂRII TEHNOLOGIILOR ASISTENŢEI PERINATALE
ÎN REPUBLICĂ ÎN PERIOADA 1998-2008**

*IMSP Institutul de Cercetări Ştiinţifice în Domeniul Ocrotirii Sănătăţii Mamei şi Copilului
(director – dr. hab. şt. med., profesor-cercetător Ludmila Eţco)*

În anul 2008 a fost desfăşurat studiul de evaluare la sfârşit de termen a Programului Naţional de Perinatologie care a avut ca scop să estimeze impactul / eficacitatea Programului asupra stării de sănătate a mamelor şi copiilor şi evoluţiei practicilor medicale utilizate în îngrijirea perinatală.

Studiul a fost susţinut de Biroul de Dezvoltare şi Cooperare din Republica Moldova şi a fost practic similar cu cel din anul 2001, care a avut loc la sfârşitul fazei a I-a de implementare a programului, deosebindu-se de cel precedent prin faptul ca a avut o extindere geografică mai largă.

Materiale şi metode. Metodologia folosită în ambele studii a fost descriptivă. La baza selectării localităţilor studiului s-a aflat principiul selectării ace-

lorăşi localităţi participante în studiul din 2001 pentru a putea compara progresul înregistrat, iar pentru a asigura o reprezentanţă mai largă a localităţilor au fost incluse raioanele marginale de la nordul şi sudul republicii.

Eşantionul. Calculul mărimii eşantionului a fost identic în ambele studii, având la bază numărul de naşteri înregistrat în maternităţile participante. Având în vedere că mărimea eşantionului varia pentru fiecare maternitate, localităţile incluse în studiu au fost împărţite în 3 tipuri de sectoare: **tip I** cu numărul de naşteri 600, eroarea 10%, prevalenţa aşteptată 50, design efect 2, interval de încredere (Î) 95%, mărimea eşantionului 166; **tip II** cu numărul de naşteri 1000 şi mărimea eşantionului 176 şi **tip III** cu numărul de

nașteri 2500 și mărimea eșantionului 186 cu aceleași caracteristici. Volumul eșantionului a fost reprezentativ pentru fiecare raion (ME=10%, Î 95%).

Studiul din anul 2001 s-a desfășurat în 21 de raioane și municipii, iar cel din 2008 în 24 de raioane și municipii: **18 sectoare de tip I:** Râșcani, Glodeni, Sângerei, Briceni, Cimișlia, Cantemir, Comrat, Vulcănești, Telenești, Rezina, Șoldănești, Nisporeni, Anenii Noi, Căușeni, Ștefan-Vodă, Leova, Basarabasca, Fălești; **5 sectoare de tip II:** Bălți, Hâncești, Cahul, Ceadr-Lunga, Orhei și **un sector de tip III:** Chișinău, maternitatea nr.1.

Articolul conține rezultatele analizei chestionarului „Date despre mamă și copil”, elaborat în 2001 și perfectat pentru studiul din anul 2008, care vizează aplicarea tehnologiilor oportune în perioadele menționate de timp, gradul de satisfacție al femeilor vizavi de îngrijirile oferite, gradul de cunoaștere a acestor tehnologii de către femei. În studiul din anul 2001 au fost intervievate 3274 de femei, iar în cel din 2008 – 4046 femei. Selectarea femeilor pentru interviu a fost efectuată de coordonatorul echipei folosind registrele nașterilor cu datele ultimului an calendaristic începând cu ziua sosirii echipei în maternitate. Numărul de femei selectate a corespuns cu mărimea eșantionului pentru fiecare tip de sector.

Colectarea datelor în teren a fost realizată în ambele studii de 5 echipe de lucru, constituite din 3 operatori de teren, un coordonator al echipei și un șofer. Ambele studii au avut o durată de 6,5 săptămâni. În fiecare localitate echipa s-a aflat câte o săptămână.

Prelucrarea și analiza datelor a fost realizată cu ajutorul programului SPSS.

Rezultate. Partea I. Date generale. În ansamblu, mai bine de 50% din numărul total de femei investigate l-au constituit cele cu vârsta de 19-25 de ani, adică de vârsta sexual-reproductivă cea mai activă. Majoritatea absolută (circa 80%) a femeilor intervievate în ambele studii au avut 1-3 sarcini pe parcursul vieții. Circa 45-60% din ele au avut câte o naștere, 30% – 2 nașteri și 10-15% – 3 nașteri. În studiul din 2008 1,6% din toate mamele intervievate au relatat că au născut câte 1-2 copii morți, comparativ cu 3,5% în 2001. Rata copiilor născuți cu greutate mică, din sarcinile anterioare, a variat la femeile intervievate, constituind 7% în anul 2001 și 4,5% în 2008. Sarcina actuală s-a soldat cu nașterea unui copil cu greutate mică la naștere (până la 2500 g) în 2,6% cazuri (2008) fiind în reducere comparativ cu sarcinile precedente și cu rezultatele studiului din 2001 (4,6%).

Ultima sarcină s-a rezolvat cu nașterea unui copil viu la termen la 96% din femeile intervievate în 2001 și la 97,7% în anul 2008. În anul 2008 ponderea mamei care au născut un copil înainte de termen a fost de 1,5 ori mai mică (3,9%) decât în 2001 (6,2%). În

studiul din 2008 ultima naștere s-a soldat cu nașterea unui copil mort de 2 ori mai rar (0,2%), comparativ cu 2001 (0,4%).

3,1% din femeile intervievate se aflau în maternitate în timpul interviului în 2008 comparativ cu 2,5% în 2001, respectiv 96,9% femei în 2008 și 97,6% în 2001 la momentul interviului depășiseră perioada de o lună după ultima naștere. Ultima naștere s-a rezolvat pe cale naturală în 96% cazuri în anul 2001 și în 91% în 2008, în 2008 fiind în creștere numărul copiilor extrași prin cezariană (8,3% comparativ cu 4,3% în 2001). În plus, în 2008 în 0,3% din nașteri a fost aplicată ventuza comparativ cu nici un caz în 2001.

Copilul se afla cu mama lui în timpul interviului într-un număr de 99,3% cazuri în 2008 comparativ cu 97,7% cazuri în anul 2001. Respectiv, nu se aflau cu mama lor 2,3% din copii în studiul din 2001, comparativ cu 0,7% în 2008. Din numărul copiilor care nu se aflau cu mama în anul 2008, 42% erau abandonați sau la orfelinat, ceea ce este de 2 ori mai mult decât în 2001 (22,4%), 30,8% la bunei comparativ cu 16,4% în 2001, restul se aflau cu altcineva: 4% la rude 23,1% la persoane ocazionale, comparativ cu datele obținute în 2001 (3% la rude și 58,2% la persoane ocazionale respectiv).

În ambele studii au participat mai multe femei provenind din mediul rural (70% în 2001 și 66,3% în 2008) decât din mediul urban (30% în 2001 și 33,7% în 2008). În ambele studii 89% din femeile intervievate erau căsătorite, în 2008 a crescut neînsemnat numărul femeilor aflate în uniuni consensuale - 7,6%, comparativ cu 6,8% (2001), și a descrescut de 2 ori numărul femeilor separate și divorțate 0,5% comparativ cu 1,0% (2001), la fel ca și numărul femeilor care nu erau căsătorite - 2,5% comparativ cu 3,1% (2001).

Peste 80% din femeile intervievate în 2001 aveau studii liceale și secundare, studii primare în jur de 1%, iar superioare 12% din femei, pe când în 2008 în studiu au participat mai multe femei cu studii primare - 4,4% și superioare - 22,8%, ponderea celor cu studii liceale și secundare fiind de 73%.

Partea II. Îngrijiri prenatale. Conform standardelor naționale, femeile beneficiază de asistența antenatală începând cu perioada precoce a sarcinii (≤ 12 săptămâni de gestație). Compararea dinamicii luării gravidei în evidența medicului permite de a menționa că rata femeilor luate precoce în evidență este cu 30% mai mare în anul 2008 (81,90%) față de anul 2001 (51,2%) (fig. 1).

Rezultatele obținute arată că printre localitățile incluse în studiu cea mai joasă rată a luării precoce în evidență s-a înregistrat în raioanele Leova, Hâncești, Nisporeni, Cimișlia, Basarabasca, Florești (fig. 2).

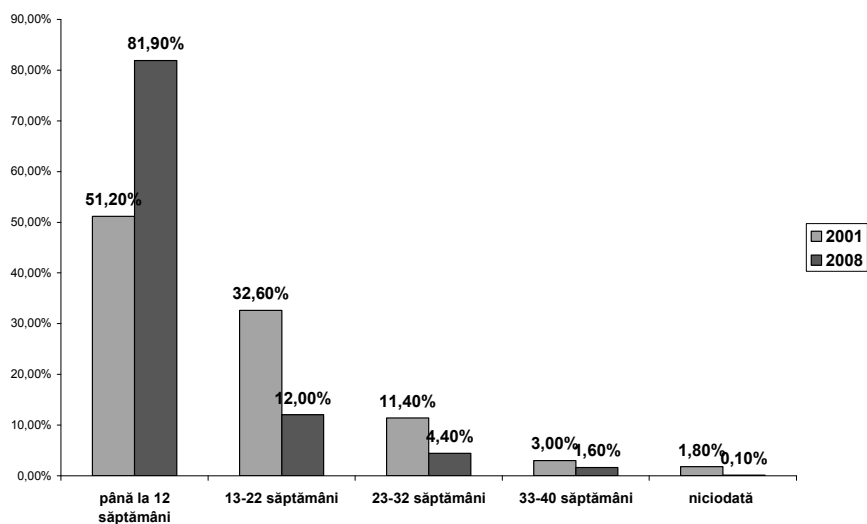


Fig. 1. Repartizarea femeilor în funcție de termenul primei vizite antenatale

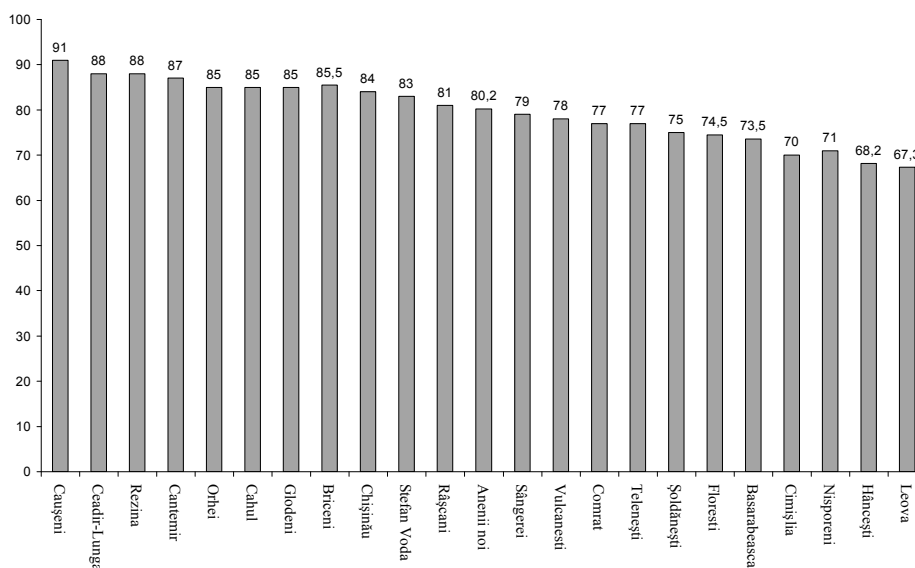


Fig. 2. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de termenul primei vizite antenatale, în ultima sarcină, pe raioane

În cadrul studiului din anul 2008 la întrebarea care specialist a supravegheat femeile în permanență în sarcină 91,6% din ele au menționat medicul de familie, 0,6% medicul ginecolog, 6,2% asistenta medicală și 0,1% alți specialiști. 98,5% din femeile care se aflau în supravegherea permanentă a medicului de familie au fost consultate de medicul ginecolog. Compararea acestor rezultate cu datele din 2008 arată că ponderea femeilor consultate de medicul de familie a crescut timp de șapte ani cu ~ 24% .

Dacă în jur de 29% din respondente în anul 2001 au menționat că au efectuat 1-2 vizite la medicul obstetrician-ginecolog în timpul sarcinii, stipulate în prima ediție a ghidurilor A și B, iar absolută majoritatea a femeilor - 69% din numărul total - au efectuat 2 și mai multe vizite pe parcursul ultimei sarcini, atunci

în 2008 standardul recomandat era deja 3 vizite la medicul obstetrician-ginecolog. Respectiv, în 2008, 40,7% din respondente s-au prezentat la ginecolog pe parcursul ultimei sarcini de 3 ori, iar 59,3% de patru și mai multe ori, ceea ce contravine standardelor naționale în cazul când graviditatea a evoluat fiziologic.

O dinamică pozitivă se înregistrează în respectarea standardului național privind numărul de vizite la medicul de familie în timpul sarcinii (fig. 3): dacă în 2001 44,3% din respondente au vizitat medicul de 6-9 ori în sarcină, atunci în 2008 ponderea lor a crescut la 75,2%. De remarcat descreșterea evidentă a numărului de vizite antenatale de 10 și mai multe de la 39,4% în 2001 la 1,8% cazuri în 2008, sau cu 20 la sută.

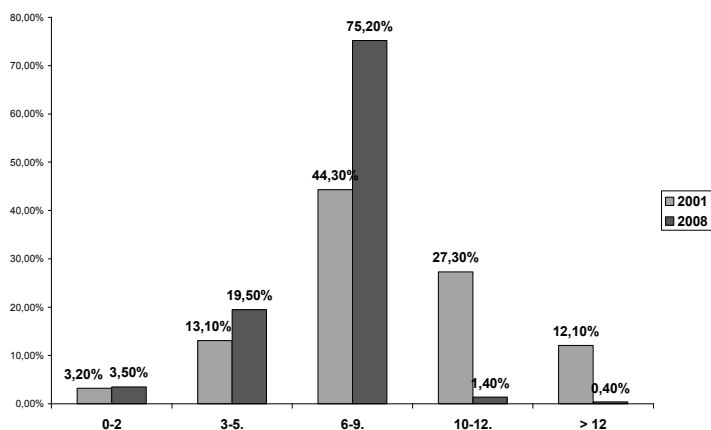


Fig. 3. Repartizarea femeilor în funcție de numărul vizitelor antenatale la medic efectuate pe parcursul ultimei sarcini

Conform interviurilor realizate în ambele studii în cadrul vizitelor prenatale majoritatea femeilor au beneficiat de îngrijirile și procedurile stipulate în Programul de investigații în timpul sarcinii cu o creștere în dinamică (fig. 4): de măsurarea TA 99,5% (2008), comparativ cu 98,6% (2001) femei, de prelevarea analizei generale de sânge - 98,7% femei (2008), comparativ cu 98,4% (2001) și de prelevarea analizei de urină 98% femei în 2008 comparativ cu 96,7% în anul 2001, de cântărire în timpul vizitelor

97,3% femei în 2008 versus 92,4% femei în 2001, de măsurarea bazinului - 94,5% femei (2008) și 92,6% (2001). O situație diferită se prezintă privitor la beneficierea de către femeile gravide de sfatul medical. În anul 2008 la 95,2% femei li s-a recomandat să ia pastile de fier (comparativ cu 58% în 2001), la 80,4% acid folic (comparativ cu 31% femei în 2001), iar informații despre alimentația corectă și comportamentul în caz de apariție a stărilor de urgență au primit 73% femei (comparativ cu 55,8% femei în 2001).

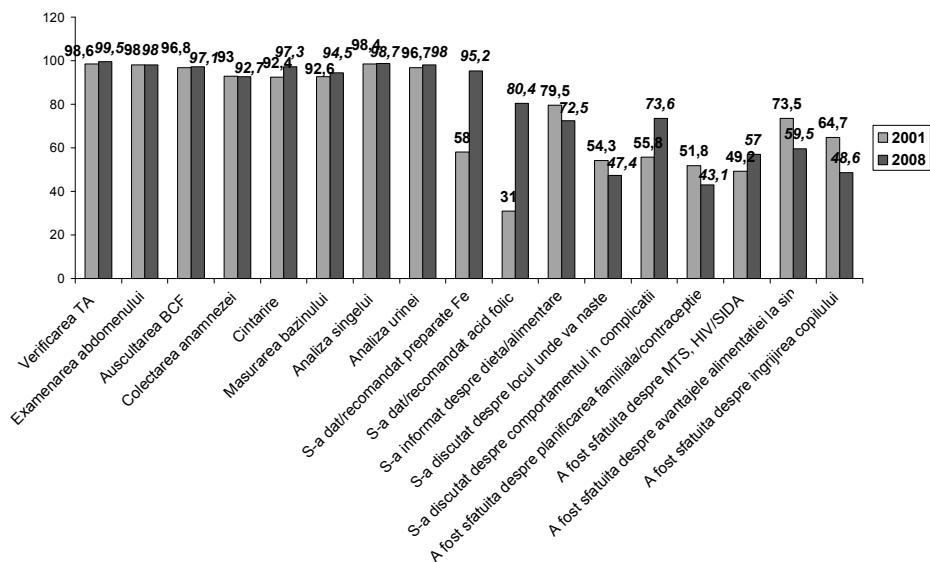


Fig. 4. Repartizarea femeilor în funcție de îngrijirile și procedurile care s-au aplicat în cadrul vizitelor prenatale

Din 2001 până în 2008 a crescut cu aproape 40 la sută ponderea femeilor gravide utilizatoare de preparate de fier și cu 50% celor care au luat acid folic (fig. 5). În timpul gravidității femeile intervievate în anul 2008 au menționat că au urmat tratament cu preparate de Fe în 28% cazuri până la 12 săptămâni de sarcină și în 60% cazuri după 12 săptămâni, cu toate că este bine știut faptul că în scop profilactic prepara-

tele de fier sunt necesare în primele 12 săptămâni ale sarcinii. Fiind întrebat referitor la durata utilizării preparatelor de Fe 10,1% din respondente au menționat că o lună, 13,6% din ele 2 luni, 17,2% din ele 3 luni și 59% din femei mai mult de 3 luni.

Astfel, figura 6 arată că rata de utilizare a preparatelor de Fe a fost cea mai joasă în mun. Chișinău.

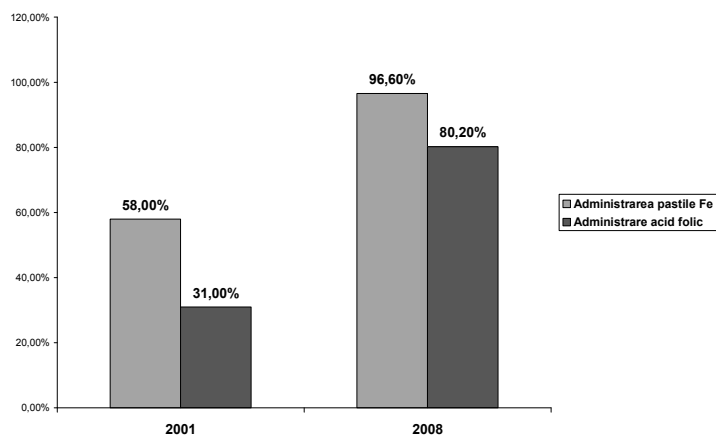


Fig. 5. Repartizarea femeilor în funcție de utilizarea preparatelor de Fe și acid folic în ultima sarcină

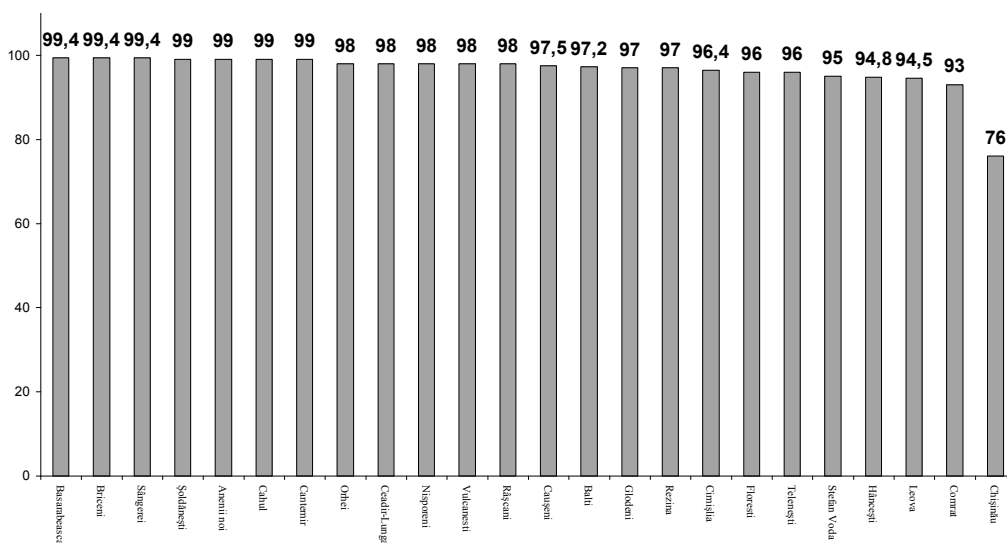


Fig. 6. Repartizarea femeilor în funcție de administrarea preparatelor de Fe pe raioane

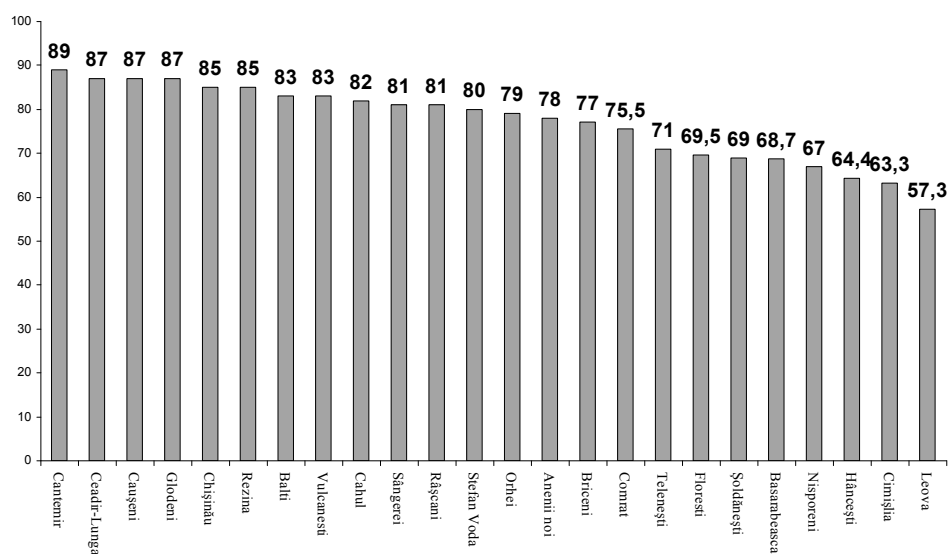


Fig. 7. Rata administrării acidului folic în raioanele republicii

Întrebări similare le-au fost adresate femeilor intervievate în 2008 și despre acidul folic. Analiza efectuată arată că este extrem de jos numărul respondenților care au luat supliment de acid folic preconcepțional (2,3%), cu toate că 89% din femei au menționat că l-au folosit în primele 12 săptămâni de graviditate. 84% din femeile intervievate au relatat că personalul medical le-a oferit explicații privind importanța și efectele administrării acidului folic ceea ce crește gradul de acceptare conștientă a acestei tehnologii de către femeile gravide. În raioanele evaluate mai puțin frecvent au utilizat acid folic femeile din Leova, Cimișlia, Hâncești (fig. 7).

99% din femeile intervievate în anul 2008 au efectuat testul HIV în timpul gravidității, pe când numai la 74,4% din ele le-a fost propusă consilierea voluntară înainte de testarea la HIV, iar la 63,9% după test.

Dacă în studiul din 2001 numai 6,7% din femeile intervievate erau deținătoare de Carnet medical perinatal, atunci în 2008 acest lucru l-au relatat 96% din respondente. Conform răspunsurilor oferite în studiul din 2008, Carnetul a fost pus la dispoziție femeii mai frecvent de către medicul de familie (86% cazuri). Circa 97% din respondente în anul 2008 au menționat că Carnetul a fost oferit la prima vizită și a fost îndeplinit de medic la fiecare vizită. În 2001 în jur de 95% din respondente au relatat că medicul de familie a completat Carnetul la fiecare vizită. Dacă în anul 2001 89,3% din femei aveau asupra lor Carnetul perinatal în maternitate, atunci în 2008 ponderea lor

a fost de 99,8%.

Este în creștere cu 50 la sută ponderea femeilor gravide care au frecventat cursurile de educație antenatală care au inclus 4 ședințe obligatorii în 2008 (63,3%) comparativ cu anul 2001 (12,6%) (fig. 8), cu toate că clasele antenatale s-au efectuat în cadrul discuțiilor individuale sau în timpul vizitelor antenatale, ceea ce indică asupra lipsei de utilizare a materialelor audio-vizuale și altor materiale educative cu care au fost asigurate CMF din republică. Cursurile de pregătire psihoemoțională îi oferă femeii posibilitatea de a căpăta încredere în sine și de a fi capabilă să facă față bucuriei și stresului provocate de sarcină, travaliu și naștere.

Cea mai joasă frecvență a femeilor gravide a claselor antenatale a fost în raioanele Comrat (13%) și Vulcănești (18%) (Fig. 9).

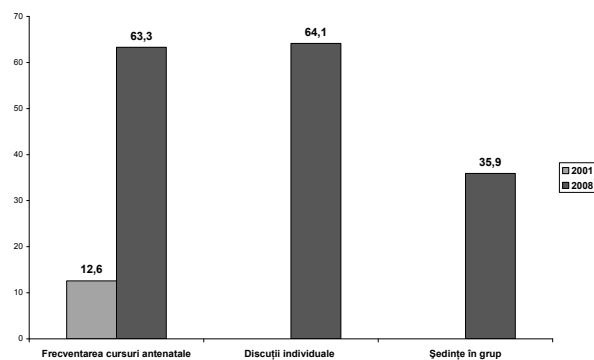


Fig. 8. Repartizarea femeilor în funcție de frecvența cursurilor antenatale

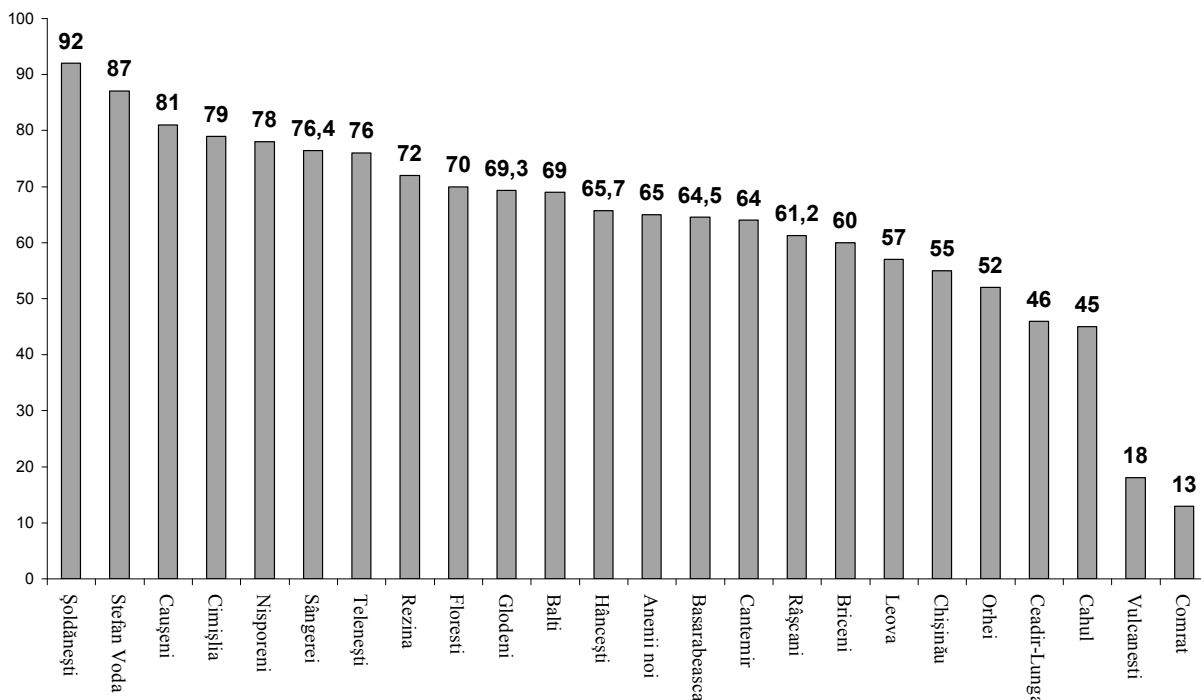


Fig. 9. Repartizarea femeilor în funcție de frecvența cursurilor antenatale pe raioane

Informația primită în cadrul claselor antenatale în anul 2008 a fost mai modestă decât în studiul din 2001, o stare mai bună de informare a femeilor de către personalul medical a fost referitor la subiecte-

le aspectelor practice ale îngrijirii copilului, alăptării lui, complicațiilor posibile în graviditate și comportamentul femeii în asemenea cazuri, deși datele din 2008 sunt mai scăzute ca în 2001 (fig. 10).

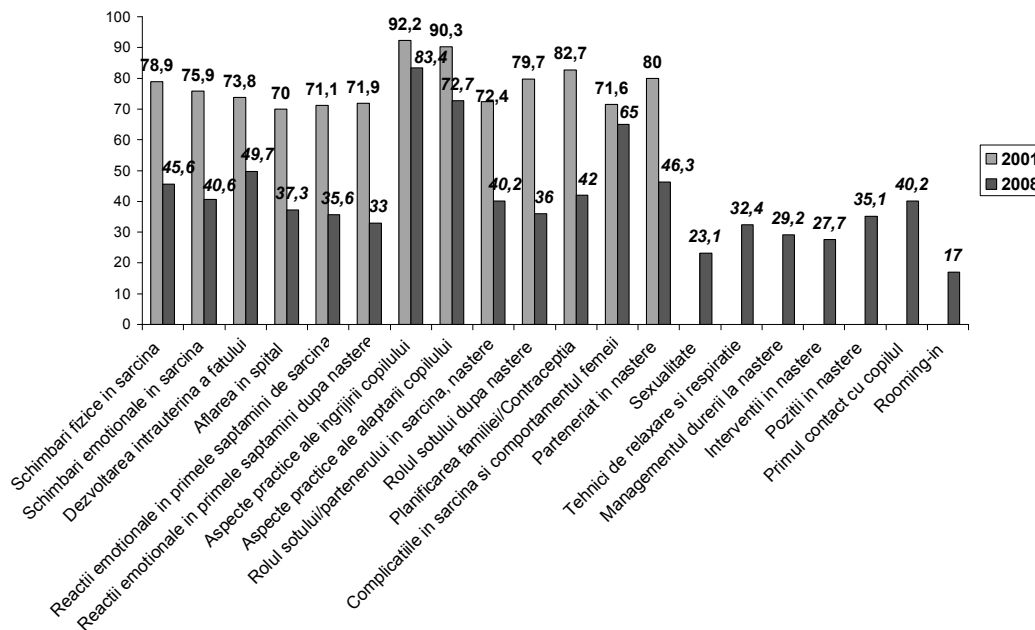


Fig. 10. Repartizarea femeilor în funcție de informația primită la cursurile de educație antenatală

Rămâne joasă pregătirea soților / partenerilor femeilor gravide în cadrul claselor antenatale: 12,4% în 2008 versus 2,5% în 2001, cu toate că ponderea femeilor doritoare ca soțul lor să fie instruit în subiectele îngrijirilor mamei și a nou-născutului a fost înaltă în ambele studii (60% în 2001 și 75% în 2008).

În anul 2008 91% din femeile intervievate au apelat la îngrijirile antenatale atât de repede și frecvent cât au dorit, comparativ cu 88,5% din femeile intervievate în anul 2001. Motivele pentru care ele nu au putut apela la aceste îngrijiri sunt prezentate pe fig.

11 din care se observă că în anul 2008 problemele financiare nu au prezentat un obstacol pentru solicitarea asistenței medicale. A treia parte din femeile intervievate în 2008 au menționat că motiv principal a fost lipsa lor în acea perioadă de timp de la locul de trai, ceea ce este de 2,7 ori mai mult ca în anul 2001 (11,4%) și se explică prin migrarea înaltă a femeilor de vârstă fertilă peste hotarele țării în ultimii ani. În anul 2008 a descrescut numărul femeilor care au relatat că nu au știut că sunt gravide ceea ce poate fi un merit al promovării mesajelor Campaniei Naționale Pentru un Făt Frumos și Sănătos.

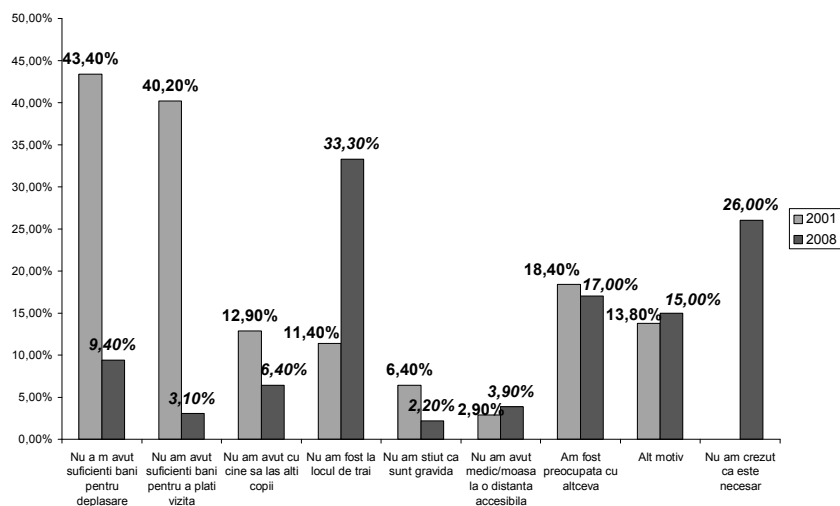


Fig. 11. Repartizarea femeilor în funcție de motivele neapelării după îngrijiri antenatale

Conform studiului din 2008 materialele Campaiilor Naționale de comunicare „Pentru Un Făt Frumos și Sănătos” și „Copilărie fără Risc” au ajuns la o jumătate din femeile intervievate, iar Ghidul viitoarei mame l-au primit 64% din femeile intervievate. Din contra, numai 19% din femeile intervievate au relatat că un primit Ghidul părinților și 14% materiale despre contracepție.

În studiul din 2001 numărul femeilor care au fu-

mat în sarcină a fost neînsemnat mai mare (3,5%) comparativ cu 2,5% în 2008, iar 46,4% din femeile intervievate în 2008 au menționat că locuiesc cu o persoană care fumează. Majoritatea respondentelor în 2008 (Fig. 12) au fumat în trimestrul I de sarcină (73%), iar a cincea parte din femeile care au fumat au făcut-o pe tot parcursul gravidității (23%). 76% din femeile fumătoare în 2008 au consumat până la 5 țigări pe zi, 16,5% până la un pachet pe zi, altele 7,6% nu țin minte câte țigări au fumat.

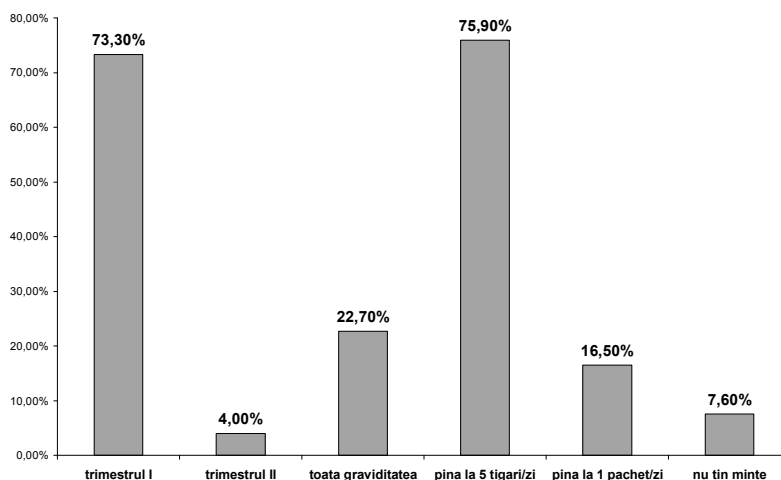


Fig. 12. Repartizarea femeilor în funcție de practicarea fumatului în timpul sarcinii, 2008

Printre femeile gravide care au fumat pe parcursul sarcinii în anul 2001 mai multe (67%) au relatat că au fumat în trimestrul I decât în trimestrul II (48%) al gravidității.

Dacă în studiul din 2001 19,6% din femeile intervievate au consumat alcool pe parcursul a trei luni înainte de sarcină, iar 32,7% din ele în ultimele trei luni pe parcursul ultimei sarcini, atunci în 2008 acest număr este în scădere (12,2%) (fig. 13). Din cele 481 femei care au confirmat utilizarea băuturilor alcoolice în anul 2008, 79 (16,8%) le-au consumat în primul trimestru, 32 (6,8%) în trimestrul doi, 59

(12,6%) în trimestrul trei și alte 299 (63,8%) femei pe parcursul întregii sarcini. În 2008 este mai mare de 3 ori (75,5%) numărul femeilor care a consumat mai puțin de o băutură (un pahar de vin, o sticlă de bere sau un pahar de băutură tare (50 ml) de vodcă, cognac) comparativ cu anul 2001, 3 luni înainte de sarcinii (26%) și ultimele 3 luni ale sarcinii (18%). De asemenea prevalează în 2008 numărul femeilor care au consumat 1-3 băuturi/săptămână (16,7%) comparativ cu ultimele 3 luni ale sarcinii în 2001 (2,8%). Un număr de băuturi de 4-6 și 7-13 pe săptămână au consumat femeile intervievate în studiul din 2001, cu 3 luni înainte de sarcină.

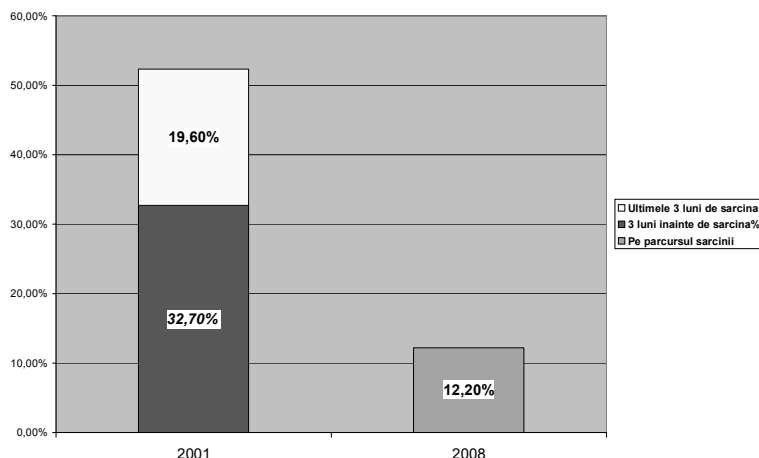


Fig. 13. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de consumul băuturilor alcoolice consumate, 2001 și 2008

Standardele naționale recomandă ca primul examen ultrasonografic obligatoriu să fie efectuat la 18-21 săptămâni de gestație, iar examinările ecografice suplimentare să se efectueze numai la indicațiile medicale. În 2008 se observă o tendință spre creșterea numărului de examene ultrasonografice în timpul sarcinii de la 2 în sus comparativ cu 2001 când 50 la

sută din femeile intervievate au efectuat o singură investigație USG (fig. 14). În 2008 ponderea femeilor gravide investigate până la termenul de 18-21 săptămâni este de 88 la sută, comparativ cu 60 la sută în anul 2001. În această perioadă de timp la 18-21 săpt. de gestație au fost examinate 45% femei versus 29% în anul 2001.

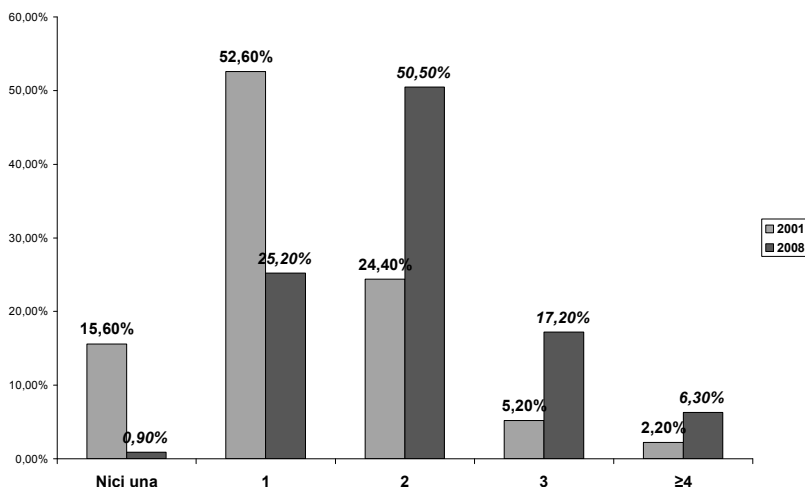


Fig. 14. Repartizarea femeilor în funcție de numărul de ecografii efectuate în sarcină

Din fig. 15 care reprezintă ponderea femeilor încadrate în câmpul muncii se vede că ea este în scădere în ambele jumătăți ale sarcinii în studiul din 2008. 55,7% din femeile intervievate în 2008 (62,80% în 2001) au relatat că au fost încadrate într-o activita-

te de muncă pe parcursul primei jumătăți a sarcinii. 45,3% din femeile intervievate în 2008 au relatat că au fost încadrate în câmpul muncii în jumătatea a doua a sarcinii, comparativ cu 55,2% în anul 2001.

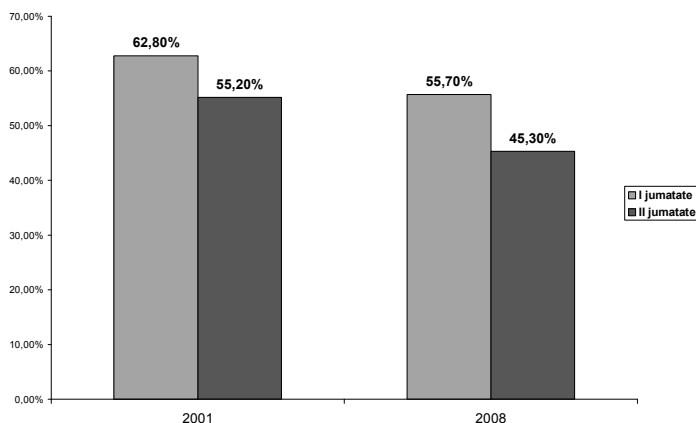


Fig. 15. Repartizarea femeilor în funcție de efectuarea muncilor în I-a și II-a jumătate a sarcinii

În ambele jumătăți ale sarcinii în ambele studii (Fig. 16) se observă că femeile mai mult s-au aflat acasă (în I jumătate 63,7% în 2001 și 44,4% în 2008 și în jumătatea a II-a 70% în 2001 și 52,2% în 2008), deși se poate constata că în 2008 numărul de femei gravide casnice a fost mai mic cu 20% în ambele jumătăți ale sarcinii. Printre alte forme de muncă pe locul doi se află lucrările în câmp / agricole (în I jumătate 32,5% în 2001 și 15,3% în 2008 și în jumătatea

II 20,3% în 2001 și 15,2% în 2008); pe locul trei se afla munca de funcționară sau la birou (în I jumătate 16,9% în 2001 și 19,1% în 2008 și în jumătatea II 14% în 2001 și 17,7% în 2008); urmată de comerț ca activitate în care femeile gravide au fost implicate în ambele studii (în I jumătatea 7,1% în 2001 și 10,5% în 2008 și în jumătatea a II-a 6% în 2001 și 8,4% în 2008).

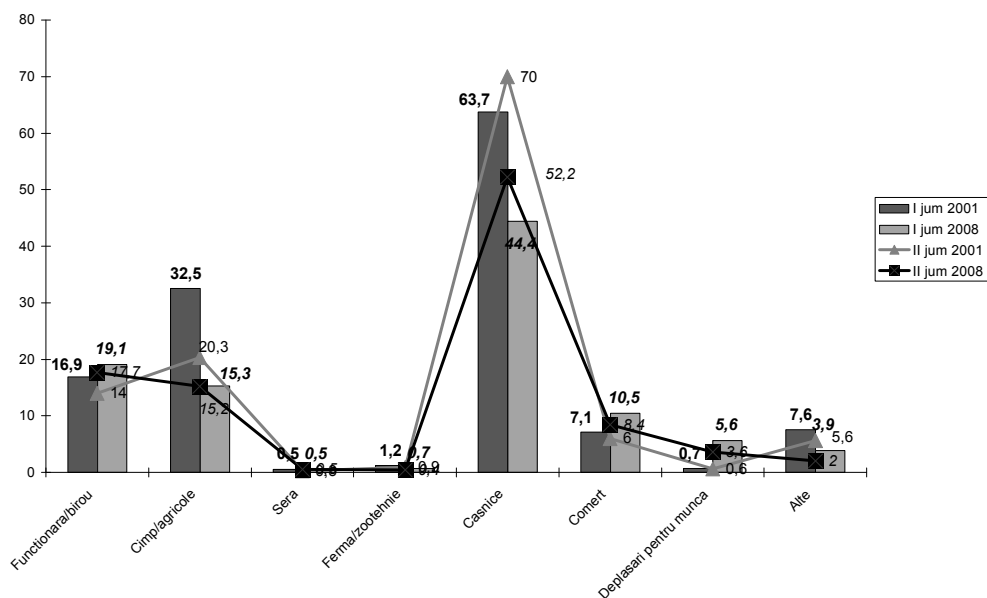


Fig. 16. Repartizarea femeilor în funcție de încadrarea în diferite munci în jumătățile I și a II-a a sarcinii

Femeile intervievate în ambele studii au menționat cel mai frecvent că în timpul exercitării muncilor au fost expuse, printre diferiți factori nocivi (Fig. 17), în ordine descrescândă la: *temperaturi foarte înalte* (în I jumătate 4,3% în 2001 și 11,4% în 2008 și în jumătatea a II-a 3,4% în 2001 și 11,1% în 2008), apoi la *temperaturi foarte joase* (în I jumătate 3,5%

în 2001 și 10,5% în 2008 și în jumătatea a II-a 2,1% în 2001 și 10,8% în 2008), *contact cu substanțe chimice* (în I jumătate 1,6% în 2001 și 6% în 2008 și în jumătatea a II-a 1% în 2001 și 6% în 2008) și *contact cu tutun* (în I jumătate 4,9% în 2001 și 2% în 2008 și în jumătatea a II-a 3,7% în 2001 și 2,4% în 2008).

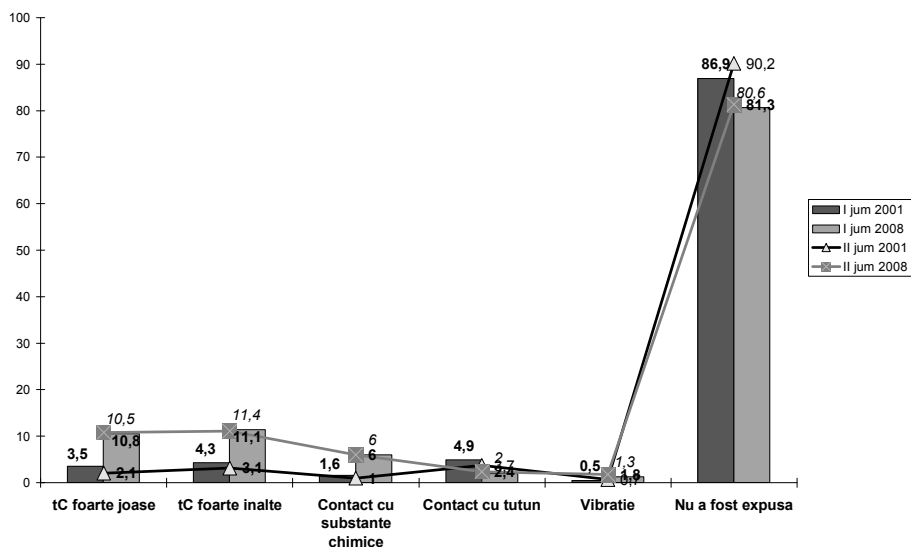


Fig. 17. Repartizarea femeilor în funcție de expunerea la factori nocivi legați de muncă în jumătățile I și a II a sarcinii

Absoluta majoritate a femeilor (96,8%) în anul 2008 a menționat că au discutat cu medicul despre semnele de urgență pe parcursul sarcinii. Fiind rugate să numească semnele de urgență pe care le cunosc au enumerat următoarele: eliminări sangvinolente din vagin (92,5%), dureri în abdomen (93,7%), scurgerea lichidului amniotic (66,8%), edeme ce progresa rapid (61%), dureri puternice de cap

(63,2%), dereglări de vază (44%), eliminări abundente nesangvinolente din vagin (39,8%), altele (6,4%). Respondentele au răspuns cum vor proceda la apariția acestor semne după cum urmează: 81,5% se vor adresa imediat după ajutor medical, 39,3% vor telefona persoanei de contact, 7% vor merge la spital / maternitate, 2,9% vor respecta regimul la pat, 7,2% au dat alte răspunsuri.

70,5% din respondente în anul 2008 au afirmat că au auzit despre Campania Națională de comunicare și mobilizare comunitară „*Pentru un Făt Frumos și Sănătos*”, numind mesajele promovate în cadrul desfășurării ei și afirmând că se vor adresa la medic la primele semne de sarcină (70%), vor administra pastile de fier (70,2%) și acid folic (71,1%), cunosc semnele de pericol în sarcină și se vor adresa la medic în cazul apariției lor (70,1%). 11,8% din femei nu au putut numi mesajele Campaniei. 90,5% din femeile care au auzit despre această Campanie au susținut că o consideră utilă pentru creșterea nivelului de informare a femeilor gravide.

96,5% din femeile intervievate au arătat interviuatorilor Carnetul medical perinatal. În 80,1% din ele era notat telefonul persoanei de contact.

Partea 3. Îngrijiri în naștere. În ambele studii numărul femeilor intervievate în maternitate la sosirea echipelor de interviuatori a fost practic similar - 62 (2,8%) femei în anul 2008 și 77 (2,6%) femei în 2001. Celelalte 97,2% din femei în 2008 și 97,4% din femei în 2001 se aflau deja la domiciliu.

11,4% din femeile intervievate în studiul din 2008 au afirmat că înainte de începerea nașterii în maternitate le-a fost ras părul din regiunea organelor ge-

nitale, asemenea întrebare nu a fost inclusă în chestionarul folosit în 2001. Dacă în anul 2001 la 54,4% femei li s-a efectuat clister în ultimul travaliu, atunci în 2008 numărul lor a fost de 2 ori mai mic, constituind 23,9%, cu toate că aceasta procedură s-a efectuat contrar recomandărilor conținute în ghidurile folosite în perinatologie.

Numai 76,7% din totalul femeilor intervievate în 2008 au menționat că consideră că au fost implicate în luarea deciziilor privind conduita nașterii de către colaboratorii maternității. În anul 2001 numai 48,4% din femeile cărora li s-a efectuat clister le-a fost întrebată părerea, cu toate că 34,5% din ele au menționat că dacă ar fi fost întrebate ar fi acceptat această intervenție.

Este în creștere numărul femeilor care au fost susținute la naștere de către o persoană de suport: 12,2% în 2001 comparativ cu 47% în 2008, totuși acest indicator rămâne sub nivelul dorit.

Pe *fig. 18* este prezentată frecvența parteneriatului la naștere pe raioanele republicii, fiind cea mai joasă în raioanele Florești, Basarabeasca, Cantemir, Leova, Cimișlia, Căușeni, Ștefan Vodă.

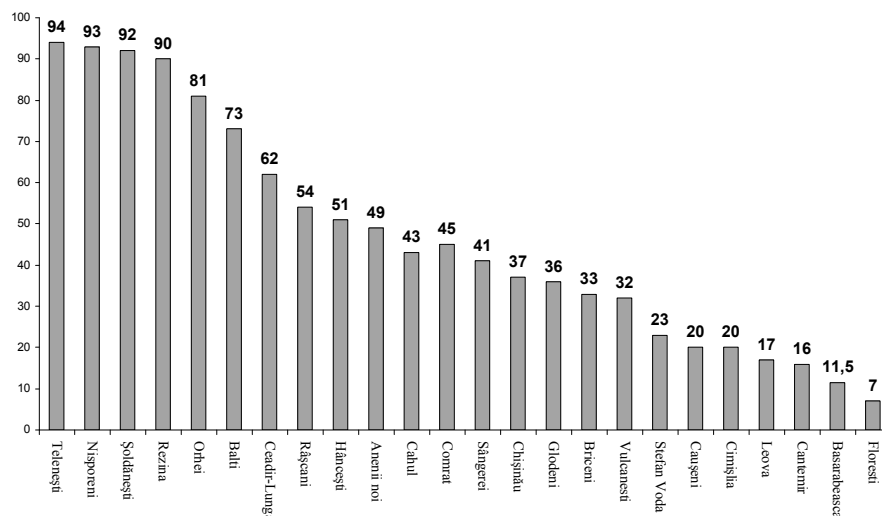


Fig. 18. Repartizarea femeilor pe raioane în funcție de prezența persoanei de suport la naștere

Din femeile intervievate în 2008, 77% au menționat că soții/rudele lor le-au vizitat în salon în timpul aflării în maternitate comparativ cu 66,8% cazuri în 2001, ceea ce arată o creștere neînsemnată a indicatorului (*fig. 20*). Din totalul respondentelor din anul 2008, 92% au relatat că s-au mișcat liber în timpul travaliului comparativ cu 89% femei în studiul din 2001 (*fig. 19*).

Din *fig. 20* se observă că vizitele libere în maternitate sunt mai puțin frecvent utilizate în maternitățile din Cantemir, Orhei, Rezina, Cimișlia, Telenești.

Din femeile care nu s-au deplasat liber în timpul travaliului (*fig. 21*) a descrescut de 3 ori numărul celor care au menționat că nu au știut că se permite să se plimbe (12,2% în 2008 comparativ cu 47,5% în 2001), neînsemnat s-a mișcorat numărul celor care au menționat că nu au fost informate de personalul medical (25% în 2001 comparativ cu 20,6% în 2008), printre alte cauze se numără monitorizarea femeilor în travaliu și administrarea perfuziei endovenoase, frecvența acestor intervenții era mai înaltă în 2008 decît în 2001.

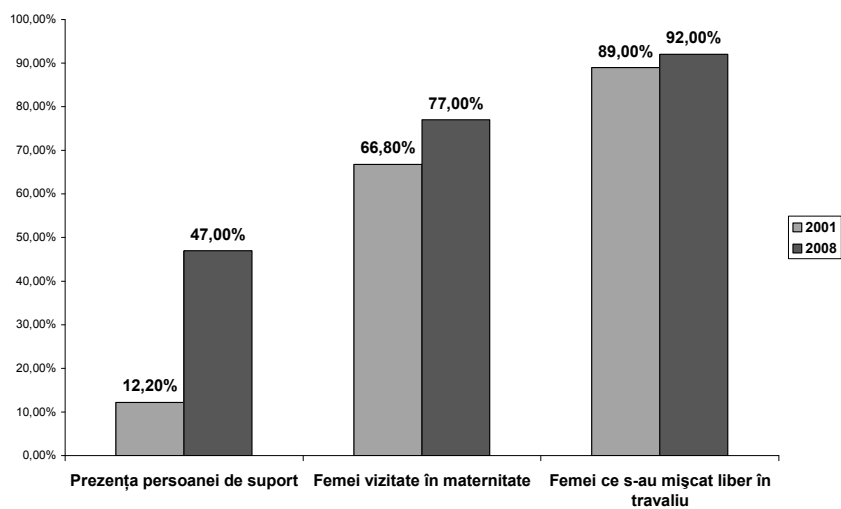


Fig. 19. Repartizarea femeilor în funcție de prezența persoanei de suport la naștere, vizitele ce le-au fost făcute în maternitate și permisiunea de a se mișca liber în travaliu

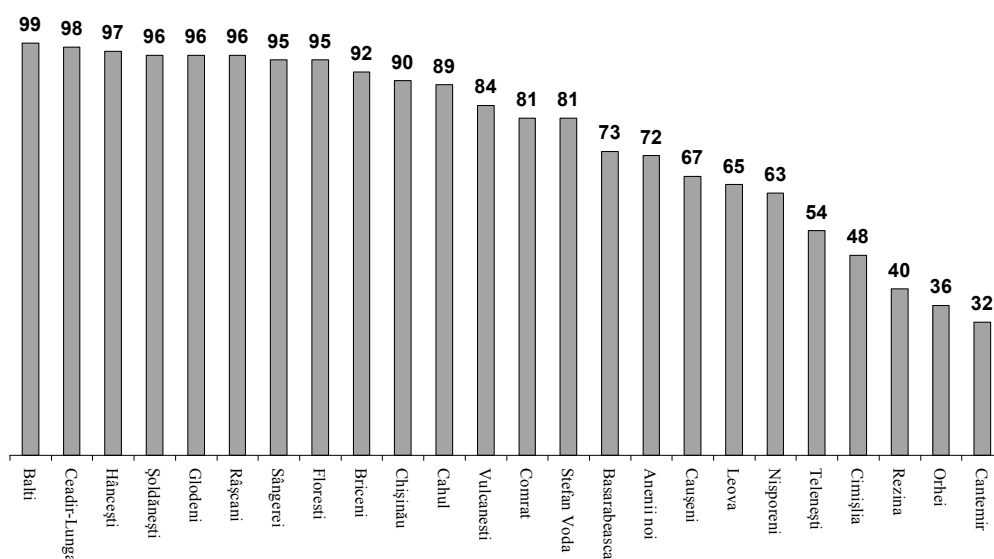


Fig. 20. Repartizarea femeilor în funcție de vizitele ce le-au fost făcute în maternitate în raioane

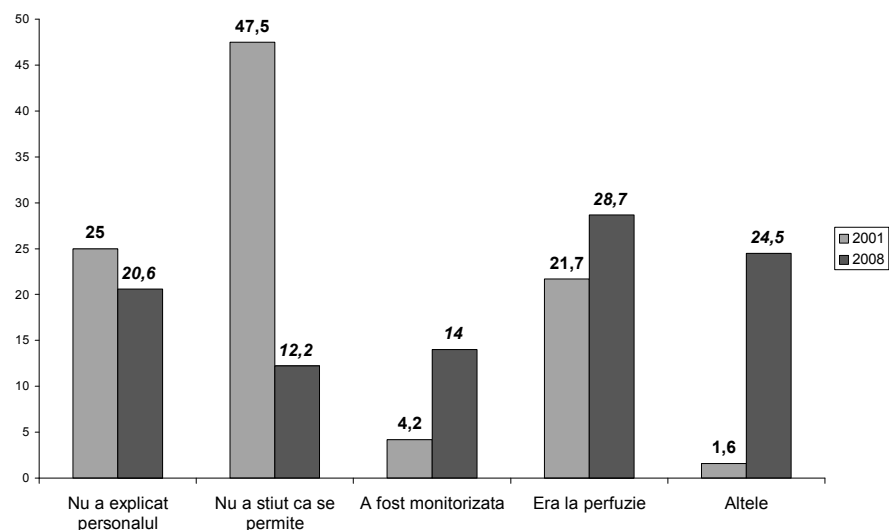


Fig. 21. Repartizarea femeilor în funcție de motivele lipsei plimbării în travaliu

Mișcarea liberă în travaliu se practică în majoritatea maternităților cu succes, din toate maternitățile menționate este puțin mai scăzută în Ceadr Lunga.

Numai la 40,5% din totalul femeilor intervievate în anul 2008 li s-a *propus să aleagă poziția în naștere*, ele alegând în 93,2% cazuri poziția culcată pe masa Rahmanov, în 4,9% cazuri cea culcată pe spate pe pat, într-un procent de cazuri în pirostrie, în 0,4%

cazuri poziția în genunchi și în coate și în alte 0,4% din cazuri alte poziții.

În ambele studii, fiind întrebată cine le-a susținut la naștere, femeile intervievate au menționat din persoanele apropiate / rude soțul sau partenerul, mama, sora / fratele. În studiul din 2008 54,3% din femeile intervievate au fost susținute la naștere de lucrător medical în calitate de persoană de suport (fig. 22).

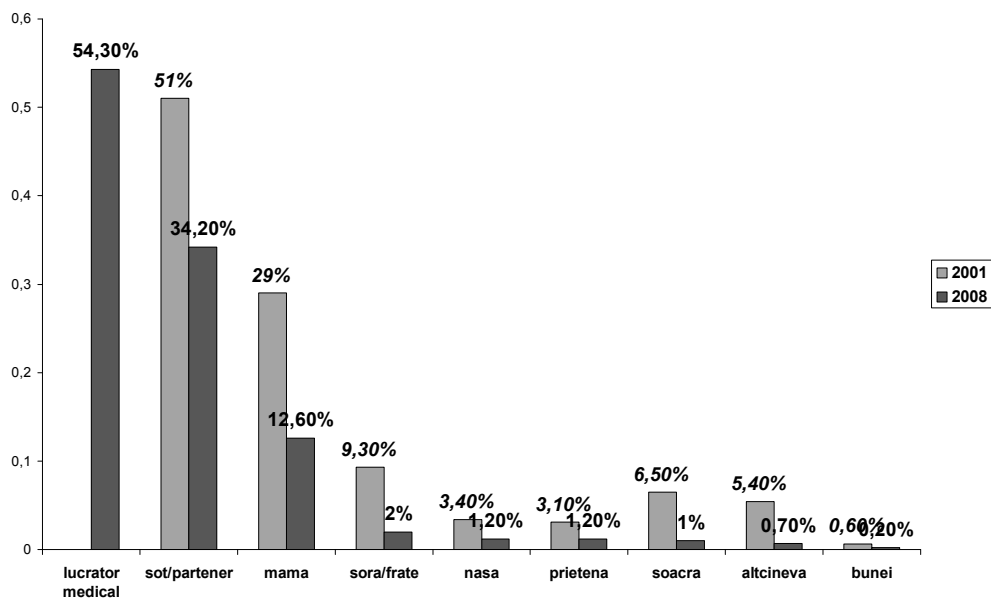


Fig. 22. Repartizarea femeilor în funcție de persoana de susținere la naștere

Ca și în anul 2001 în anul 2008 principalul motiv conform căruia femeile nu au beneficiat de suport psiho-emoțional la naștere din partea unei persoane apropiate a fost nedorința manifestată de femeie (53,1% în 2001 și 44,1% în 2008), care totuși are o dinamică de scădere, a doilea motiv după importanță a fost lipsa soțului / partenerului în localitate în timpul când s-a produs nașterea (21,90% în 2008 și 11,9% în 2001), fapt legat de migrația înaltă a bărbaților înregistrată în ultimii ani, de asemenea se poate vedea că dacă acest motiv se află pe locul patru în 2001 atunci în anul 2008 el a avansat pe locul 2. Chiar dacă soțul / partenerul s-a aflat la domiciliu în 2008 fiecare al cincilea bărbat (20%) nu a dorit să fie prezent la naștere, ceea ce este în creștere comparativ cu anul 2001 (14,2%). Este în descreștere de 3 ori ponderea cauzelor legate cu necunoașterea faptului despre această permisiune.

Femeile intervievate în anul 2008 au afirmat că sprijinul acordat de personalul medical la naștere s-a manifestat preponderent în încurajare verbală (76,7%), laudare și/sau calmare (46,5%), aflarea personalului medical în permanență lângă femeie (40,1%) și mult mai rar în alte comportamente.

18,1% din respondente participante la studiul din 2008 au avut epiziotomie sau perineotomie, la 72,5%

din aceste cazuri femeile au beneficiat de anestezie pentru suturarea rupturilor perineului după epiziotomie.

Din relatările femeilor intervievate în 2008 reiese că în 74,8% din cazuri după naștere *vaginul a fost tratat cu antiseptic*, iar *punga cu gheață a fost aplicată pe abdomenul* femeilor după naștere în 18% din cazuri. *Veziica urinară a fost cateterizată* în 11% din cazuri, iar 71,5% din femei au fost efectuat controlul în valve.

Despre *înmânarea copilului în primele 2 ore după naștere* au relatat 90% din mamele intervievate în anul 2001 comparativ cu 94,7% femei în anul 2008 (fig. 23). Din fig. se vede că asemenea tehnologie ca înmânarea copilului mamei imediat după naștere în majoritatea maternităților este implementată cu succes, în afară de cele din Căușeni și Hâncești.

Femeile intervievate au invocat un șir de *motive care au împiedicat aflarea copilului cu ele* în primele două ore după naștere (fig. 25): starea sănătății femeii, starea sănătății copilului. Din fig. se observă că frecvența cazurilor când contactul dintre mamă și copil nu a asigurat de personalul medical a descreșcut semnificativ, precum și lipsa vreunui caz în 2008 de lipsa a dorinței din partea mamei.

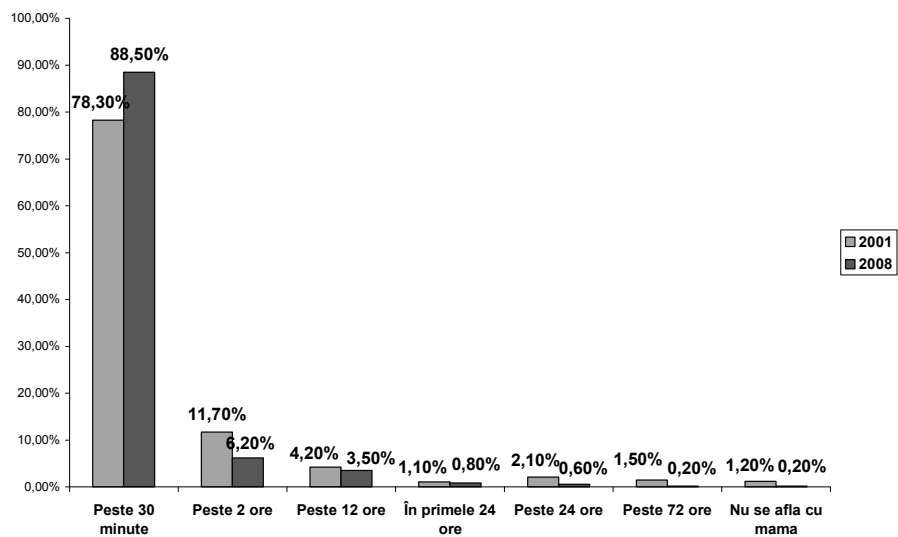


Fig. 23. Repartizarea femeilor în funcție de timpul când le-a fost înmănat copilul

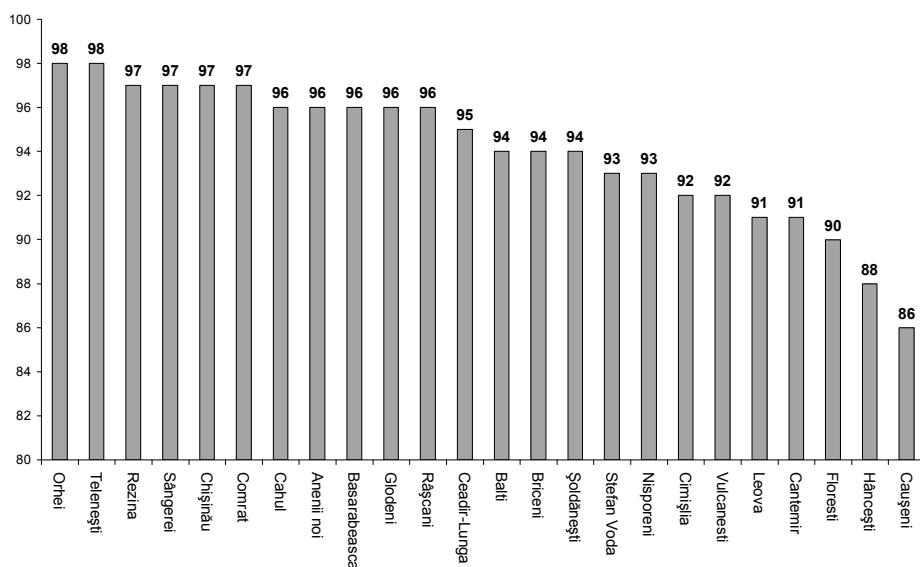


Fig. 24. Repartizarea femeilor în funcție de faptul opțiunii de înmănare a copilului

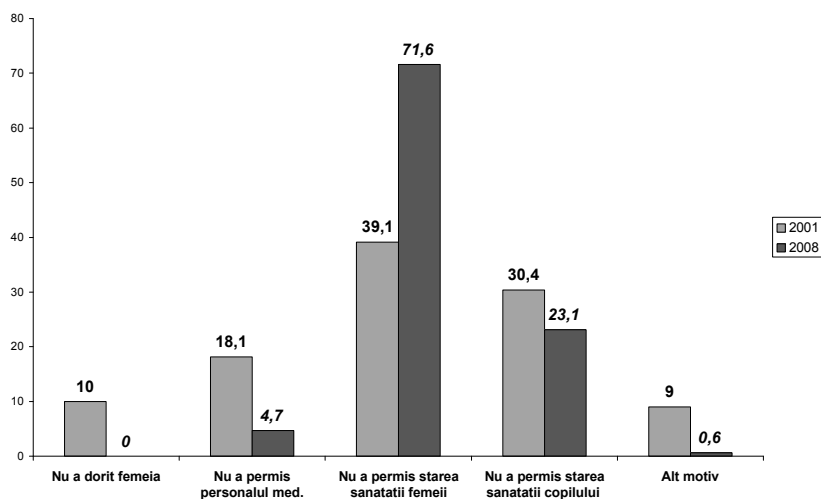


Fig. 25. Repartizarea femeilor în funcție de motivul întârzierii înmănării copilului

În dinamică a crescut cu 30 la sută numărul femeilor care au confirmat că *copilul le-a fost aplicat pe burtă în contact „piele-la-piele”*, cu 7% al celor care s-au *aflat împreună cu copilul în maternitate*, cu 6% a copiilor care *au fost aplicați precoce la sânul mamei* și cu 5% al celor care *și-au alăptat precoce copilul* (fig. 26).

Intrebarea privind durata contactului piele-la-piele dintre mamă și copil a fost adresată femeilor numai în cadrul studiului din 2008 și a permis să scoatem în evidență că în 17,5% din cazuri ea a fost până la 5 minute; în 35,4% din cazuri – 10 minute, în 70,3% cazuri o jumătate de oră; în 86% din cazuri 1 oră; în 90,4% din cazuri 90 minute.

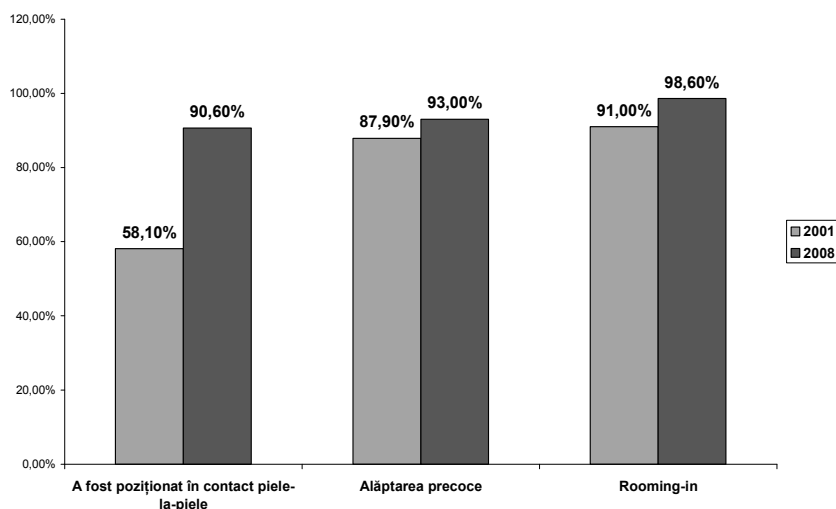


Fig. 26. Repartizarea femeilor în funcție de aplicarea copilului în contact piele-la-piele, alăptarea precoce a lui și beneficiere de „rooming-in” în maternitate

Conform relatărilor femeilor intervievate în anul 2008, în 73,1% din cazuri personalul medical a întrerupt contactul piele-la-piele pentru a efectua procedurile de îngrijire. După efectuarea procedurilor de îngrijire în 74% din totalul de cazuri personalul medical a înfășat copilul și l-a înmănat mamei, a plasat copilul înfășat pe masuța de încălzire în 18% cazuri, numai în 6,5% cazuri copilul a fost aplicat pe burta mamei cu respectarea contactului piele la piele, în 1,6% cazuri a necesitat îngrijiri speciale.

Fiind întrebate dacă au alăptat în exclusivitate copilul în maternitate respondentele au afirmat acest lucru în 95,3% cazuri în 2001 și 97,9% în anul 2008.

Analiza răspunsurilor femeilor intervievate despre ce alte lichide, în afară de laptele matern au administrat copiilor lor în maternitate observăm că sunt în creștere cazurile de folosire a amestecurilor lactate, de circa 3 ori s-au redus cazurile de administrare a ceaiului, de 2 ori a apei și de 1,5 ori a sol. glucoză (fig. 27).

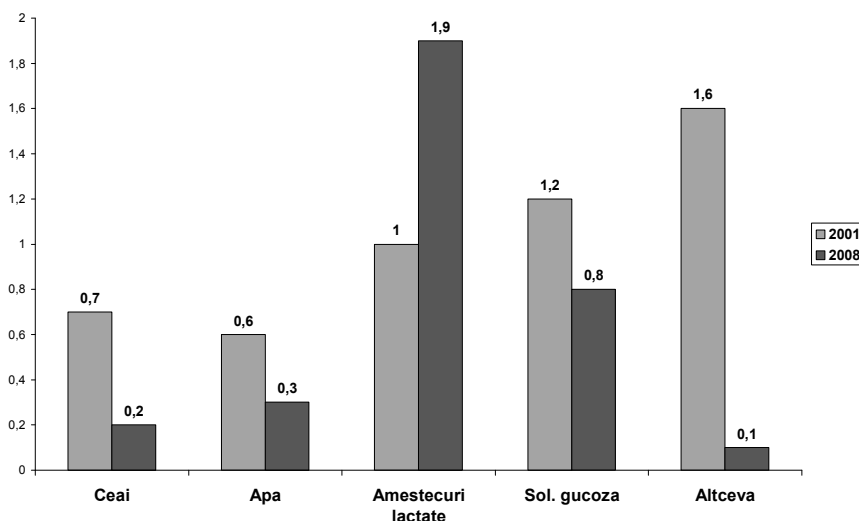


Fig. 27. Repartizarea femeilor în funcție de administrarea altor lichide în afară de lapte copiilor în maternitate

Fiind întrebată în studiul din 2008 cum au administrat laptele matern pruncilor respondentele i-au răspuns că au alăptat (97,9%), le-au dat lapte matern stors cu lingurița sau din ceașcă în 0,1% cazuri, din stricluță în 0,3% cazuri, cu sonda în 0,4% cazuri, au administrat substituenți ai laptelui matern în 1,8% cazurile, au dat lapte de la donatoare în 0,2% cazuri.

31,9% din respondente în anul 2008 au folosit biberonul / suzeta fiind în maternitate.

Aspectul de comunicare și educație cu mamele este unul foarte important pentru ameliorarea cunoștințelor lor și creșterea calității îngrijirilor copiilor la domiciliu.

Pe fig. 28 sunt arătate subiectele la care femeile au primit instruire în maternitate, cel mai frecvent privind alăptarea, alăptarea la cerere, scăldatul copilului, îngrijirea bontului ombilical după externare, igiena copilului, antisepticele recomandate pentru aseptizarea plăgii ombilicale, semnele de pericol la copil conform datelor studiului din 2008.

Partea 4. Îngrijirea postnatală. Conform standardelor naționale mama și copilului trebuie să fie vizitați de lucrătorul din AMP în primele 3 zile după externarea din maternitate, astfel ca medicul de familie să viziteze copilul de 3 ori în prima lună de viață, iar asistenta medicală chiar mai des.

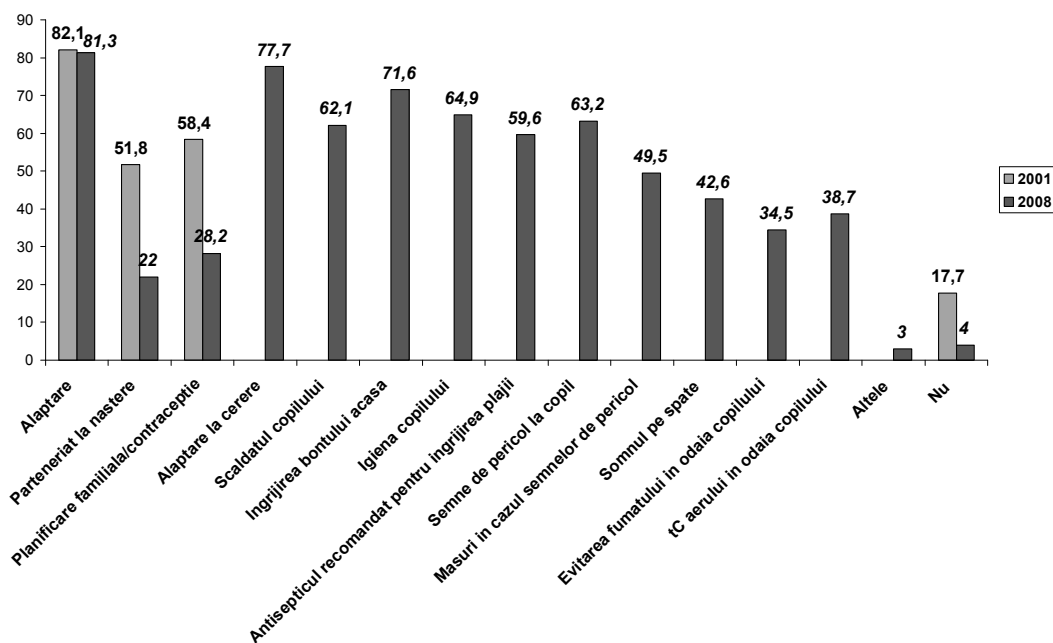


Fig. 28. Repartizarea femeilor în funcție de obținerea instruirii în maternitate la diferite subiecte

În timpul primei vizite postnatale mama a primit de la medic diferite sfaturi, cel mai frecvent despre alăptarea și îngrijirea copilului (fig. 29). Dacă în studiul din 2001 95% din femei au răspuns că au primit sfaturi privind îngrijirea copilului, atunci în 2008 întrebările adresate respondentelor au fost mai specifice

În anul 2001 98,5% din respondente au relatat că au avut o consultație postnatală în primele săptămâni după naștere. În anul 2008 86,2% din femeile interviuate au răspuns că au fost vizitate de personalul medical conform standardului în primele 3 zile, 11,9% femei - în prima săptămână de aflare acasă, 1,3% cazuri în săptămână a doua de aflare la domiciliu și în câte 0,2% cazuri în săptămână a treia și la o lună după externare.

Analiza dinamicii specialiștilor care au consultat copilul nou-născut la domiciliu după externarea din maternitate arată că ponderea acestor consultații a scăzut pentru toți specialiștii în 2008 față de 2001. Astfel, dacă în 2001 copilul a fost consultat de către medicul de familie la domiciliu în 87,10% de cazuri, atunci în 2008 numai în 72,3% din cazuri. Aceeași situație se atestă și în cazul vizitelor asistentei medicale (90,3% cazuri în 2001 comparativ cu 74,4% cazuri în 2008) și a medicului pediatru (11,9% în 2001 comparativ cu 0,7% cazuri în 2008).

Numărul de vizite pe care le-a avut nou-născutul la domiciliu în prima luna de viață din partea lucrătorului medical a fost următorul: o singură dată în 4,5% cazuri, de 2 ori în 12,2% cazuri, de 3 ori în 19,3% cazuri, de 4 ori în 32% cazuri, de 5 ori de 12% cazuri, în celelalte 20,1% cazuri copilul a fost vizitat de 6 și mai multe ori la domiciliu.

la care femeile au prezentat diferite exemple de sfaturi pe care le-au primit. Astfel, sfaturile privind scăldatul copilului au constituit 77% cazuri, despre îngrijirea bontului ombilical - 73% cazuri, despre poziția pe spate pentru somnul copilului - 52,6% cazuri, despre evitarea fumatului în odaia copilului - 39% cazuri.

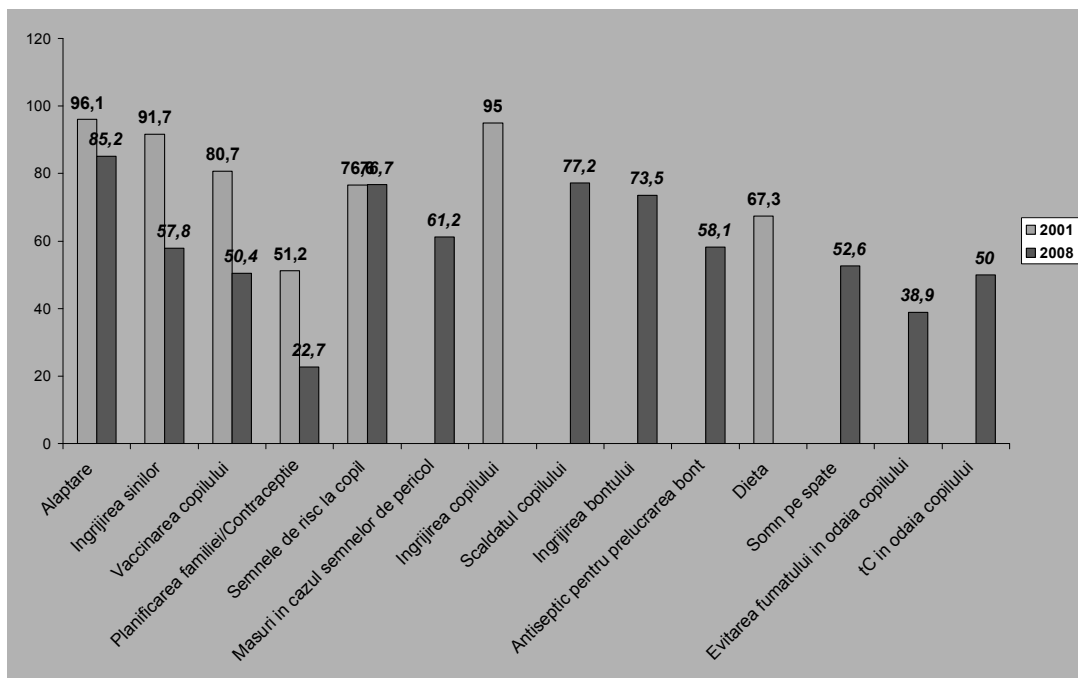


Fig. 29. Repartizarea femeilor în funcție de sfatul medical la prima consultație postnatală

Interviul postnatal a fost efectuat la femeile care au născut pe parcursul unui an calendaristic din ziua sosirii intervievatorilor în localitate, de cea vârsta copiilor era diferită și starea de lucruri privind alimentarea lor la sânul mamei depindea de mulți factori. Astfel, fiind întrebate dacă au alăptat / alăptează copilul la momentul interviului, în studiul din 2008, s-au obținut rezultatele: 35,6% până la 3 luni, 34,9% până la 6 luni, 19,1% până la 9 luni, 10,4% până la un an. În anul 2001 în cadrul interviului postnatal 99% au afirmat că au alăptat copilul, iar la momentul interviului 80,7% continuau să-l alăpteze.

Comparativ cu anul 2001, în 2008 se observă o dinamică pozitivă privind termenul de introducere a altor lichide (apă, ceai etc.) în alimentația copiilor în afară de laptele matern în primele 6 luni de viață. Dacă, de exemplu, în anul 2001 în primele 5 luni de

viață la 58,4% din copii li s-au oferit și alte lichide decât laptele de mamă, atunci în 2008 ponderea lor a fost de 20,8%. La vârsta de 6 luni și mai mult în 2008 în 32% cazuri copiilor li s-au introdus în rație alte lichide, iar 47,2% din mame în timpul interviului au menționat că nu i-au dat copilului alte lichide (fig. 30).

Introducerea în alimentația copilului a alimentelor semisolide și lichide trebuie să fie efectuată de la vârsta copilului de 6 luni, atunci când copilul este alăptat. În anul 2001 în 29% din cazuri mamele au introdus în alimentația copilului alte alimente lichide și semisolide în primele 5 luni de viață a copilului, ceea ce este înainte de termenele recomandate, comparativ cu 13,1% cazuri în 2008. La vârsta de 6 luni de viață 35% din femei în 2008 și 28,9% din femei în 2001 au efectuat acest lucru. Către momentul interviului circa jumătate din respondente în 2008 încă nu îi

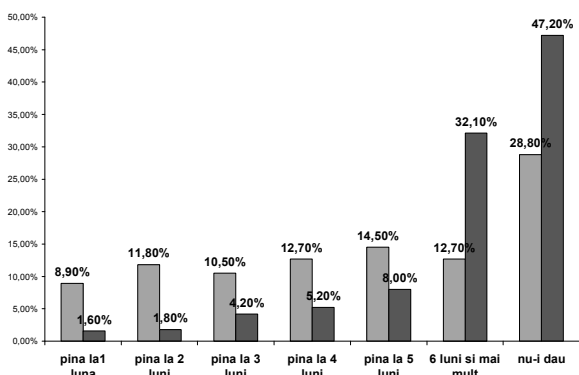


Fig. 30. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de timpul introducerii în alimentația copiilor și a altor lichide (ceai, apă, suc)

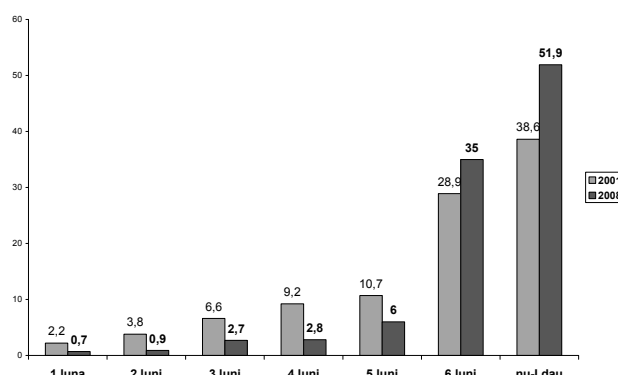


Fig. 31. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de timpul introducerii în alimentația copiilor și a altor alimente (semisolide, lichide) decât laptele matern

dădeau copilului suplimente alimentare (fig. 31).

Au auzit despre Campania „Copilarie fără Risc” (2008) 77% din respondente. Cele care au răspuns afirmativ au numit cel mai frecvent următoarele mesaje ale Campaniei: febră circa 38°C și neliniștea copilului în 92% cazuri, convulsii în 67% cazuri, starea când copilul nu poate bea sau suga și scaunele diareice sau cu sânge și mucus în câte 62% cazuri, voma / regurgitări repetate în 61% cazuri, voma după fiecare hrană și înghițitură în 60% cazuri și altele.

86% din totalul femeilor intervievate în anul 2008 au menționat că copilul lor are pat separat, 78% din respondente au afirmat că pentru somnul pe spate se recomandă poziția pe spate, mesaj promovat în cadrul Campaniei Copilarie fără risc, pe când altele au dat răspunsuri greșite de felul: poziție laterală în 21% cazuri, pe burtă în 0,5% cazuri sau au susținut că nu

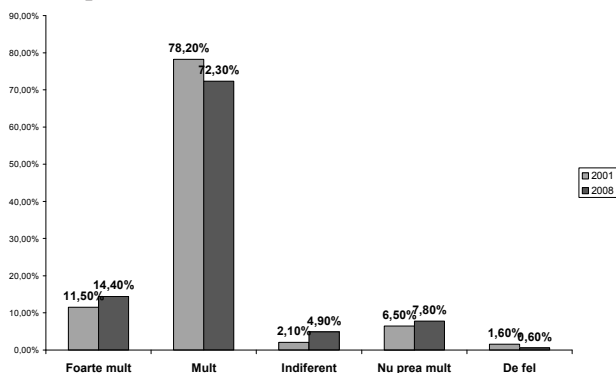


Fig. 33. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de satisfacția de la îngrijirile antenatale (2001, 2008)

Femeile au numeroase frici legate cu sarcina ceea ce face rolul medicului în calitate de consilier foarte important. Cea mai importantă frică declarată de femeie în ambele studii a fost cea de a pierde sarcina, fiind în creștere în anul 2008 (37%), fiind urmată de frica de a naște care a marcat și ea o tendință de creștere, apoi de frica de a avea dureri în travaliu.

Cele mai importante 3 frici în timpul sarcinii ale femeilor intervievate au fost în anul 2008: frica de a pierde sarcina (36%), de a naște (21%), de dureri în travaliu (18,80%) comparativ cu cele menționate în anul 2001: frica de malformații congenitale la copil (24,3%), de decesul copilului (23%) și a pierde sarcina (21,1%).

Din spusele femeilor intervievate, majoritatea din ele în ambele studii s-au simțit respectate și binevenite, însă cu o descreștere neînsemnată în anul 2008 (68% și 71%) comparativ cu anul 2001 (78,9% și 80,9%). Pe de altă parte în anul 2008 mai puțin frecvent femeile au avut senzații cum ar fi cele de înjosire, incomoditate, jignire, ignorare, de două ori a scăzut numărul femeilor tratate de rutină, profesional dar cu răceală.

cunosc răspunsul la întrebare în 0,6% de cazuri.

Partea 5. Starea psihologică și satisfacția cu îngrijirile. Calitatea este în relație strânsă cu satisfacția consumatorului raport de asistența medicală primită. Toate eforturile Programului au fost orientate în perioada de implementare a lui, îndeosebi etapa II (2003-2007), asupra creșterii calității serviciilor și satisfacției femeilor și familiilor de aceste îngrijiri.

S-au declarat mult și foarte mult satisfăcute în legătură cu ultima experiență de naștere 86,7% din femeile intervievate în anul 2008, ceea ce este în descreștere comparativ cu anul 2001 - 89,70% (Fig. 32). În 2001 ponderea respondentelor care au rămas extrem de satisfăcute de îngrijirile antenatale a fost de 84,6% (Fig. 33), fiind în creștere la 92% cazuri în 2008.

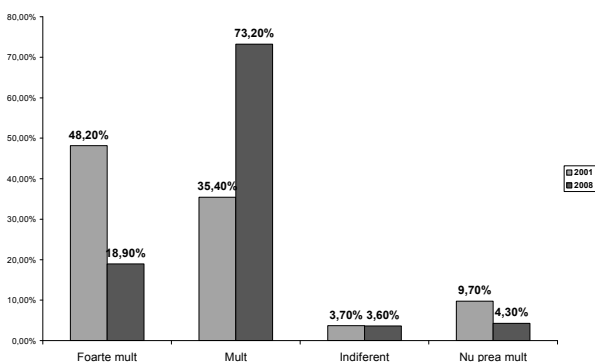


Fig. 32. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de satisfacția de la ultima experiență de naștere (2001, 2008)

Majoritatea respondentelor au afirmat că au fost tratate bine la naștere (89% în 2001 și 84% în 2008), iar personalul medical al maternităților le-a respectat demnitatea (39,4% în 2001 și 26% în 2008), practic fără schimbări a rămas numărul cazurilor când femeile au avut frica să se adreseze cu o rugămintă, au fost ignorate sau refuzate.

Într-un număr egal de cazuri (96,8% cazuri în anul 2001 și 96,3% în 2008) personalul maternității a fost amabil cu femeile care au venit la naștere, iar femeile au vorbit cu personalul medical ori de câte ori au dorit (94,8% în 2001 și 95,3% în 2008).

Fiind rugate să numească trei cele mai importante din punctul lor de vedere senzații după naștere respondentele au menționat sentimente similare în ambele studii (fig. 34): bucurie, fericire și ușurare.

Comparativ cu anul 2001 când mai bine de jumătate din femeile intervievate au declarat că după ultima naștere s-au aflat în saloane cu 3 și mai multe paturi (Fig. 35), în 2008 se observă că 76% din respondente s-au aflat în saloane cu 2 și 3 paturi, de 2 ori s-a redus numărul femeilor care s-au aflat în saloane de 4 paturi, fapt ce se explică prin reducerea numă-

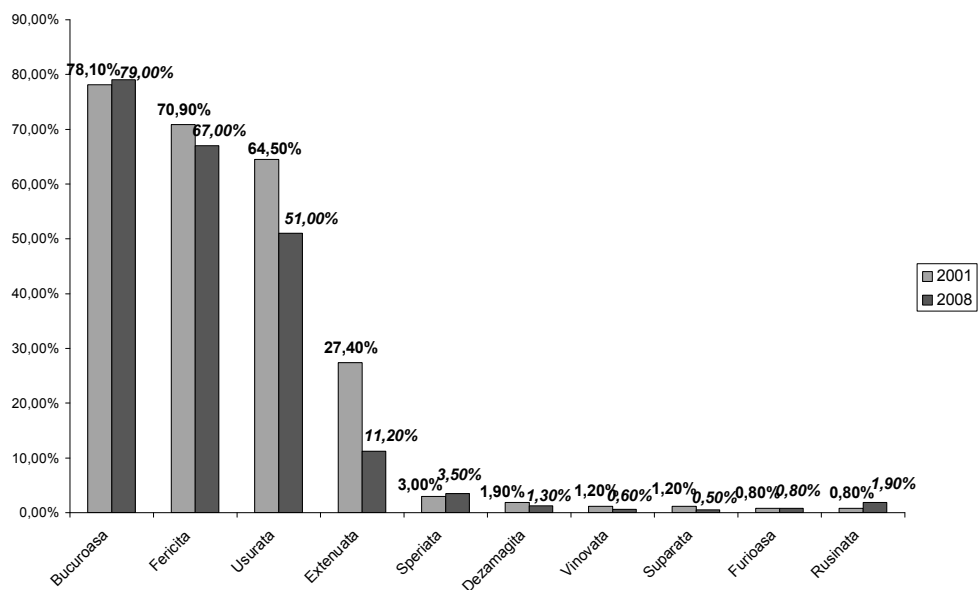


Fig. 34. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de senzațiile după naștere

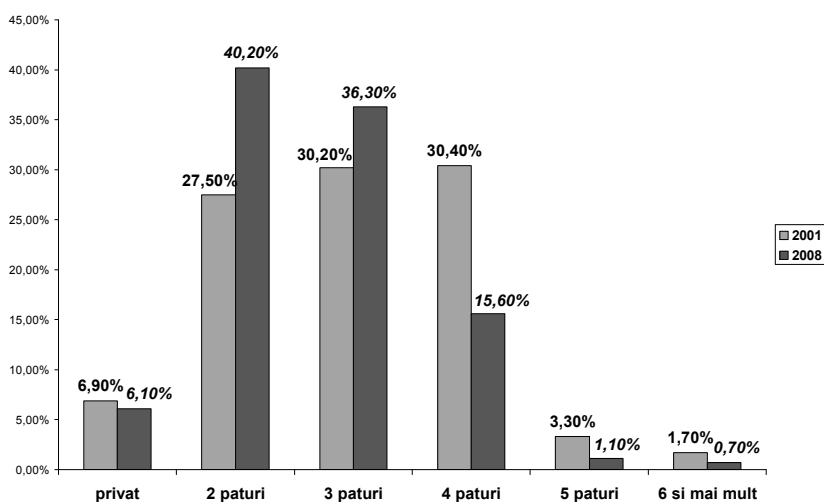


Fig. 35. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de felul salonului în care s-au aflat după ultima naștere

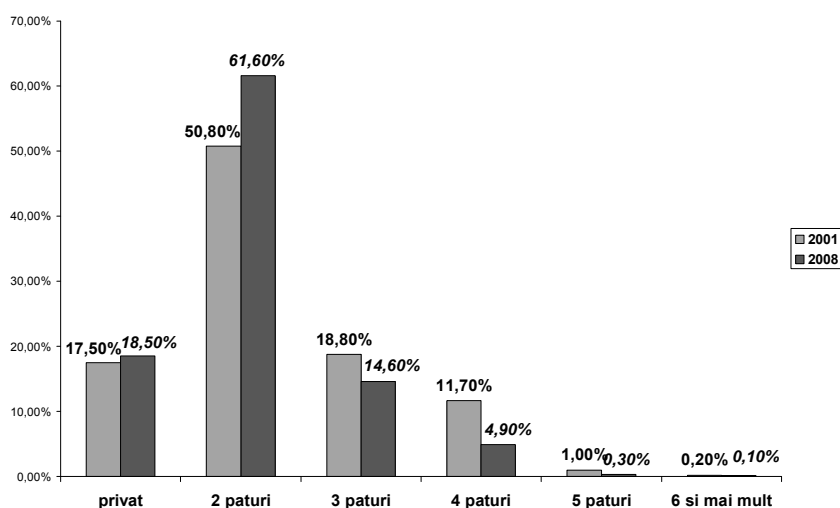


Fig. 36. Repartizarea femeilor intervievate în funcție de opțiunea pentru felul salonului după naștere

rului de nașteri în maternități și numărului mare de saloane neocupate. 84,4% din femeile intervievate în 2008 au afirmat că sunt satisfăcute de salonul în care s-au aflat după naștere, comparativ cu 86,6% din femeile participante în studiul din anul 2001.

Ca și în anul 2001 (51%) majoritatea femeilor intervievate în anul 2008 (62%) și-au dorit saloane cu un număr de 2 paturi, pe locul doi plasându-se saloanele private (Fig. 36).

Majoritatea femeilor intervievate s-au referit la

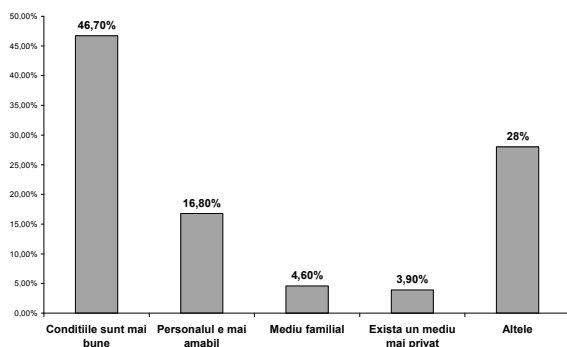


Fig. 37. Repartizarea femeilor în funcție cu aprecierea schimbărilor în maternitate

П. Стратулат, Ала Куртяну, Татьяна Карауш
ДИНАМИКА ВНЕДРЕНИЯ ОСНОВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В ПЕРИНАТАЛЬНЫЙ УХОД ЗА ПЕРИОД 1998-2008 ГГ.

В статье представлены данные 2х оценочных исследований результатов внедрения / эффективности Национальной Программы по Перинатологии (2001 и 2008 гг). Первое исследование проводилось в конце первой фазы внедрения, второе в конце внедрения программы. Полученные результаты представлены по разделам: общие данные, данные ухода во время беременности, родов, послеродового периода и удовлетворение женщин от полученного ухода. Несмотря на положительные результаты, остаются неудовлетворительно внедренными следующие вмешательства: подготовка мужа совместно с женой на дородовых курсах, консультирование женщин по разным вопросам начиная с беременностью и заканчивая возрастом ребенка до года жизни, продолжают использоваться некоторые вмешательства вредные для здоровья и не основанные на доказательствах.

schimbările ce au avut loc în maternități, comparativ cu ultima lor experiență de naștere: 47% din respondente au menționat condițiile mai bune de aflare în maternitate, 17% faptul că personalul medical a fost mai amabil, 4,6% un mediu familial și 4% un mediu privat (Fig. 37).

50 la sută din respondentele intervievate în anul 2008 sunt de părerea că obstetricianul din secție trebuie să asiste nașterea, 25% obstetricianul care este rugat să asiste nașterea (fig. 38).

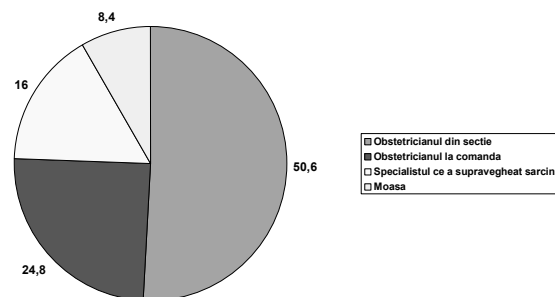


Fig. 38. Repartizarea femeilor conform opiniei privind specialistul care trebuie să asiste nașterea, 2008

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș
DYNAMICS OF INTRODUCTION OF THE MAIN INTERVENTIONS IN THE PERINATAL CARE DURING 1998-2008 YEARS

The article presents the data of 2 researches evaluating the results of the introduction /efficacy of the National Perinatology Program (2001 and 2008 years). The first research has been carried out at the end of the first phase of program implementation, the second – at the end of the program. The obtained results are presented in chapters: general data, data about medical care during pregnancy, delivery, postnatal period and the satisfaction of the women regarding the received care. Despite the positive results, the following interventions remain insufficiently implemented: joint training of both partners in the prenatal courses, counseling of women on different subjects starting with pregnancy and ending with the child's age of 1 year; some health endangering interventions, not based on scientific evidence continue to be used.

Recepționat 08.06.09

Ala Cojocaru, Liubov Vasilos, Marina Aramă, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea

REZULTATELE IMPLEMENTĂRII PROIECTULUI

“ELABORAREA ECOPATOGENIEI MALADIILOR ALERGICE LA COPII”

IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului (director-dr.hab.med., profesor cercetător Ludmila Ețco)

În ultimele decenii se înregistrează o ascendență globală, epidemică a maladiilor alergice, inclusiv astmului bronșic, ca urmare a impactului mediului ambiant asupra sănătății omului prin influența complexă a calității nesatisfăcătoare a apelor potabile, aerului atmosferic și solului, factorilor fizici și radioactivi, calității produselor alimentare, precum și a chimizării crescânde, modificării modului de viață a populației etc. Dar gradul contribuției diferitor factori ecologici în evoluția epidemică a alergiei nu este încă studiat definitiv. Rămân nestudiate pe deplin și mecanismele patogenice imune și genetice ale alergiei și atopiei, ceea ce impune necesitatea de elaborare a metodelor de diagnostic, terapie și prevenție a patologiei date.

Din aceste considerente, cercetările științifice ale Laboratorului Pediatrie al IMSP ICȘDOSMC în perioada 2006-2008 s-au canalizat în soluționarea problemelor menționate, fiind implementat proiectul „Elaborarea ecopatogeniei maladiilor alergice la copii”.

Scopul cercetărilor a constat în elucidarea mecanismului de dezvoltare a maladiilor alergice la copii sub influența macro- și microfactorilor ecologici și în baza rezultatelor obținute - structurarea unui program de diagnostic precoce, profilaxie și optimizare a terapiei în funcție de particularitățile regionale.

Material și metodă. Pentru realizarea scopului și a obiectivelor preconizate s-a efectuat un studiu epidemiologic, inclusiv prin metoda combinată: *de cohortă retrospectiv* (2630 de copii) și *clinic randomizat „dublu orb” placebo-controlat în grupuri paralele* pentru testarea preparatelor imunomodulatoare (80 copii). Pentru a estima influența aeropoluanților, cercetările s-au efectuat în 2 sectoare ale or. Chișinău (*sectorul urban de bază* – situat pe traseul cu trafic auto intens; materialele expuse au confirmat depășiri ale concentrației maxime admisibile de 2-4 ori a *suspensiilor solide*, a *monoxidului de carbon*, a *dioxidului de azot*, a *fenolului* și a *aldehidei formice*; *sectorul urban de control* – situat în zona verde a orașului, adiacentă parcului). Obiecte de studiu privind calitatea apelor au fost 2 localități din r-nul Hâncești (*sectorul rural de bază*, s.Bălceana – localitate, unde s-au determinat în apă potabilă reziduu fix excesiv,

duritatea sporită a apei, un nivel supranormativ de nitrați; *sectorul rural de control*, s.Drăgușeni-Noi – localitate cu apă potabilă care corespunde Standardului de Stat STAS-2874-82).

În studiu au fost aplicate metode epidemiologice (chestionare), inclusiv prin metoda ISSAC (International Study of Asthma and Allergy in childhood, aprobată și recomandată de OMS), sanitaro-igienice, clinice (examen clinic complex), instrumentale (spirografie, picfluometrie, USG organelor interne, FGDS, ECG, CIG), metode de laborator tradiționale clinice, biochimice, imunologice. Cercetările sanitaro-igienice au fost prezentate și analizate în comun cu Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă, Centrele de Medicină Preventivă raionale.

În cadrul proiectului a fost testat efectul terapeutic a două preparate imunomodulatoare: preparatul anti-leucotrienic *Montelukast (Zespira®)*, producător “Bilim Pharmaceuticals”, Turcia, înregistrare №10706) și preparatul interferonic *Kipferon*.

Montelukastul de sodiu (Zespira®) a fost indicat în doze licențiate (5 mg/zi), în funcție de vârstă. În calitate de *placebo* s-au folosit pastile identice după formă și ambalaj, conținând doar substanțe de formare a speciilor (producător “Farmaco”, Moldova).

Preparatul interferonic *Kipferon* (producător “Alfarm”, Rusia, înregistrare №000126/01), care conține INFα-2a recombinant uman (500 000 UI) și un complex de imunoglobuline A, M, G (60 mg) și care posedă activitate antivirală și imunomodulatoare a fost folosit în forma farmaceutică – supozitor rectal. Schema de tratament a constituit 250 000 și 500 000 UI (respectiv pentru copiii de sub sau peste 7 ani), administrare cu interval de 12 ore, timp de 7 zile.

Metodele statistice au inclus: analiza discriptivă, ANOVA, aprecierea *t*-criteriului *Student*, *chi*-pătrat *Pearson*, analiza de regresie liniară, coeficientul de corelare *Pearson*, RR, %RA. Analiza a fost efectuată computerizat cu aplicarea setului de programe statistice: *Microsoft Excel*, *Statistica 6.0*, *Epi Info 3.5* și *Review Manager 5.0 (Cochrane)*.

Rezultate. Monitoringul biologic unimomentan cu utilizarea metodei standardizate ISSAC a elucidat răspândirea și modificarea evoluției AB la copiii în condițiile sarcinilor ecologice. S-a constatat că $11,0 \pm 1,1\%$ din copii au prezentat cel puțin o dată în viață semne de astm și la jumătate din ei simptomele astmatice s-au repetat în ultimele 12 luni (fig. 1). Acest indice se înregistrează de 2 ori mai frec-

vent la copiii din urban comparativ cu cei din rural ($14,9 \pm 1,7\%$ și $7,2 \pm 1,2\%$ respectiv, $p < 0,001$) și de 1,5 ori mai frecvent la copiii din sectoarele cu nivel exagerat de poluare a mediului: din punctul de vedere al aerului atmosferic – $17,0 \pm 1,8\%$ față de $11,6 \pm 1,5\%$ în sectorul urban de control ($p < 0,05$), iar din punctul de vedere al apei potabile – $8,9 \pm 1,4\%$ față de $5,7 \pm 1,1\%$ în sectorul rural de control.

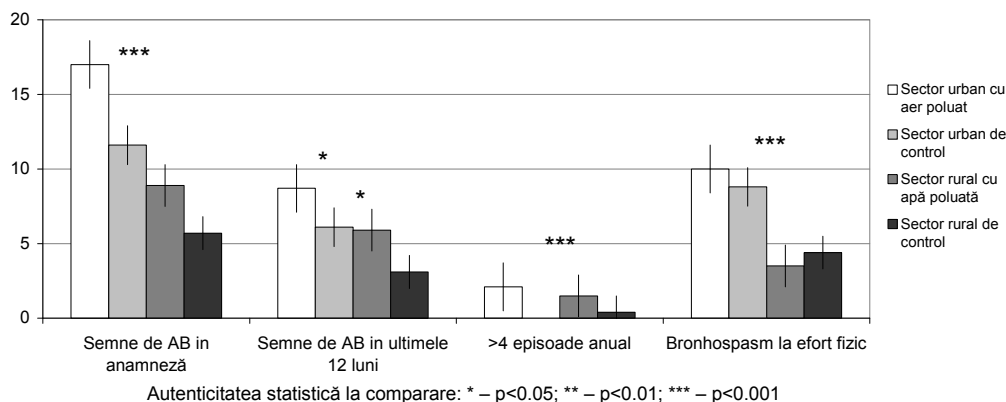


Figura 1. Răspândirea simptomelor AB în funcție de calitatea mediului ambiant, %

În zone ecologic nefavorabile numărul copiilor cu evoluție medie și severă a astmului (mai mult de 4 episoade de wheezing pe an) a fost de 3 ori mai mare ($24,5 \pm 2,0\%$ față de $7,5 \pm 1,3\%$ în lotul sumar de control, $p < 0,001$), în special printre adolescenții din zona cu aer atmosferic degradat ($29,4 \pm 4,2\%$, $p < 0,001$) și printre elevii cu vârsta sub 10 ani din zona cu apă potabilă necalitativă ($37,5 \pm 6,5\%$, $p < 0,001$).

Totodată, s-a stabilit că $11,9 \pm 1,1\%$ din copiii cercetați suferă de rinită alergică. Semne de dermatită atopică au fost înregistrate la $11,0 \pm 1,1\%$ din copii cercetați.

Sindromul atopic - asocierea diferitor maladii alergice, cert mai frecvent s-a observat la copiii din urban comparativ cu cei din mediul rural ($66,7 \pm 1,9\%$ și $24,7 \pm 1,8\%$, respectiv $p < 0,001$) și la copiii din zona industrială a orașului comparativ cu cei din "zona verde" ($82,2 \pm 1,6\%$ și $51,2 \pm 2,0\%$, respectiv $p < 0,001$).

Ierarhizarea riscurilor prin metode matematice a reflectat poziția riscului ecologic în contextul celorlalți factori favorizanți ai astmului bronșic. S-a stabilit că predispoziția ereditară constituie un factor determinant pentru dezvoltarea astmului bronșic la copii ($RR=3,7$; $95\%IC:2,2-6,2$; $\%RA=73,0$; $p < 0,001$). Factorii ecologici ocupă una dintre pozițiile de frunte în scala predictivă a AB la copii, dar gradul riscului ecologic variază esențial în funcție de tipul poluanților și vârsta copiilor expuși. Așadar, la copiii supuși influenței aeropoluanților, posibilitatea apariției AB se dublează ($RR=2,0$; $95\%IC:1,1-4,5$; $\%RA=50,0$; $p < 0,01$), însă factorii atmosferici nocivi,

având efect cumulativ, favorizează apariția maladiei și evoluția mai gravă în special la copiii mai mari de 10 ani ($RR=3,4$; $95\%IC:1,6-7,3$; $p < 0,001$). La copiii din localitatea cu apă potabilă deconționată astmul bronșic a prevalat de 1,6 ori ($RR=1,6$; $95\%IC:1,3-3,2$; $\%RA=37,1$; $p < 0,05$), însă factorii hidrici nocivi acționează indirect, provocând "marșul atopic", și reprezintă un factor de risc major de astm, în special la copiii mai mici de 10 ani ($RR=6,4$; $95\%IC:1,1-35,9$; $p < 0,001$).

Însă există și posibilități reale de reducere a morbidității copiilor prin maladii alergice la nivel medical și educativ prin diminuarea influenței negative a implicărilor perinatale ($RR=2,0$; $95\%IC:1,5-2,8$; $\%RA=50,0$; $p < 0,001$), factorilor microecologici ($RR=1,9$; $95\%IC:1,2-4,4$; $\%RA=48,9$; $p < 0,05$), fumatului pasiv ($RR=1,5$; $95\%IC:1,4-3,1$; $\%RA=33,3$; $p < 0,05$), alimentației artificiale ($RR=1,5$; $95\%IC:1,1-2,5$; $\%RA=33,3$; $p < 0,05$), etc.

Screening-ul imunologic a confirmat că statutul atopic se conturează în 75% din cazuri de suspectare a maladiilor alergice: nivelul mediu al IgE totale serice a constituit $155,0 \pm 17,9$ UI/ml (în lotul de control – $15,6 \pm 2,1$ UI/ml, $p < 0,001$). Rezultatele au arătat că $53,6 \pm 0,8\%$ din copii cu simptome alergice au avut tulburări ale profilului citochinic, comparativ cu copiii care n-au prezentat nici un răspuns pozitiv în protocolul ISAAC, ai căror indici imunologici au oscilat în limitele normei. Astfel, au fost apreciate diferențe veridice între conținutul interleuchinei-4 (IL-4) și leucotrienei C4 (LTC4) (respectiv $30,9 \pm 7,1$

pg/ml și $35,2 \pm 5,7$ ng/ml în loturi de bază comparativ cu $18,8 \pm 3,9$ pg/ml și $14,2 \pm 1,8$ ng/ml în loturi de control, $p < 0,01$). Eozinofilia ($>4\%$) a fost depistată la 52,6% din lotul sumar de copii cu maladii alergice. Un astfel de tablou confirmă prezența tipului Th2 al mecanismului patochimic de reacționare imună, care stă la baza maladiilor atopice.

Printre mediatorii-cheie ai inflamației care participă în patogeneza AB se numără leucotrienele cisteinice. Acest efector biologic lipidic se consideră nu doar un agent puternic contractil al musculaturii netede bronșice, ci și un factor hemotaxic pentru eozinofile, macrofage și limfocite. Modificatorul leucotrienelor *Zespira* blochează selectiv legătura dintre leucotriene și receptorii acestora prezenți pe membrana miocitelor bronșice. Din aceste considerente preparatul a fost selectat pentru studiu.

Rezultatele studiului clinic randomizat („dublu-

orb”, placebo-controlat) arată că efectul mLT *Zespira* concomitent cu administrarea de doze mici de CSi (*Flixotide*, $200 \mu\text{g/kg}$ pe zi) se făcea observat deja în primele zile de tratament, devenind maxim către a 8-a săptămână și menținându-se stabil pe parcursul întregii perioade de experiment (fig. 2). La pacienții care au urmat monoterapie (*Flixotide*, $200 \mu\text{g/kg}$ pe zi), pe parcursul primei luni de experiment a fost observat așa-zisul „plato-efect”: starea clinică a pacienților nu s-a modificat esențial, ci doar în cazuri sporadice, conform unor indici separați. Așadar, după 8 săptămâni, la copiii care au primit *Zespira* s-au redus semnificativ frecvența simptomelor diurne ($2,3 \pm 0,7$ lunar față de $4,3 \pm 0,7$ în lotul-martor, $p=0,05$) și nocturne ($0,9 \pm 0,4$ pe lună față de $3,1 \pm 0,8$ în lotul-martor, $p=0,02$) și, respectiv, utilizarea β_2 -agoniștilor ($0,7 \pm 0,4$ pufuri/lună față de $3,1 \pm 0,6$ în lotul-martor, $p=0,006$).

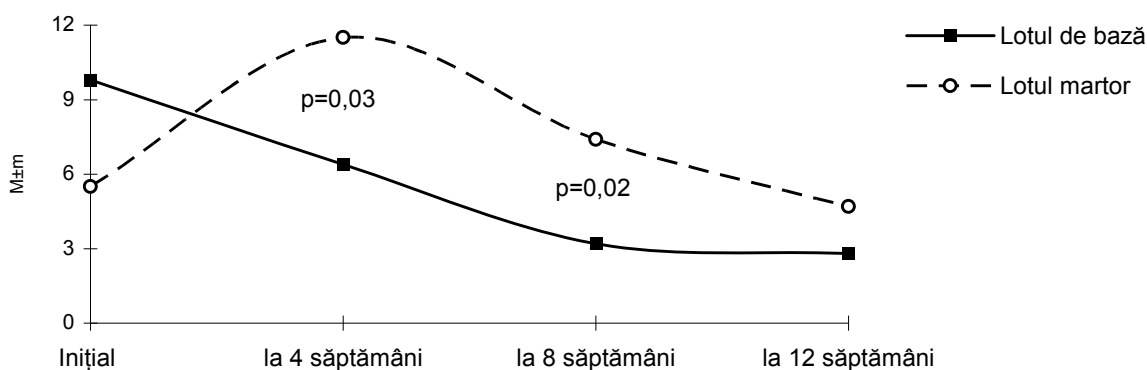


Figura 2. Dinamica frecvenței simptomelor AB la copiii tratați cu *Zespira* (accese/lună)

Spre sfârșitul săptămânii a 12-a, în urma tratamentului cu *Zespira*, s-au ameliorat statistic veridic toți indicii clinici la pacienții acestui lot: frecvența simptomelor de AB diurne s-a micșorat de 3 ori ($5,0 \pm 1,3$ și $1,7 \pm 0,6$ respectiv, $p < 0,05$), a celor nocturne – de 4,5 ori ($4,8 \pm 0,9$ și $1,1 \pm 0,4$ respectiv, $p < 0,001$), necesitatea în bronhodilatatori – de circa 3,5 ori ($7,4 \pm 0,7$ și $2,6 \pm 0,6$ inspiruri pe lună respectiv, $p < 0,01$). Indicele integral ”procentul zilelor libere de astm bronșic” (%ZLAB) în grupul de bază s-a dublat ($80,7 \pm 6,2\%$ contra $51,4 \pm 7,9\%$ la etapa introductivă, $p < 0,01$). Pe când în lotul martor s-a observat doar o tendință spre ameliorare a stării pacienților ($p > 0,05$). Concomitent, pe fondul tratamentului antileucotrienic, s-a atestat ameliorarea clinică a rinitei alergice asociate ($RR=7,0$; $p=0,005$).

Eficiența clinică a preparatului *Zespira*, exprimată prin obținerea controlului asupra AB, a fost confirmată și prin îmbunătățirea certă a indicilor funcției respirației externe: FVC a fost în final de $105,4 \pm 2,3\%$ din norma de vârstă (comparativ cu $86,8\%$ la debutul

studiului, $p < 0,001$) și $FEV_1 - 100,0 \pm 2,4\%$ (comparativ cu $82,8 \pm 3,3\%$ inițial, $p < 0,001$). În total, procentul de creștere indicii de bază ai spirometriei dinamice la copiii lotului de bază au constituit în medie 20-30%, comparativ cu 3-7% în lotul martor ($p < 0,05-0,001$).

La fine, stare de astm bronșic controlat, conform GINA-2006, au atins $75,0 \pm 6,8\%$ din pacienții care au primit preparatul *Zespira* concomitent cu CSi și numai $47,0 \pm 7,9\%$ din pacienții care au urmat monoterapia CSi ($p < 0,01$).

Obținerea controlului deplin asupra maladii sub influența tratamentului cu *Zespira* a permis reducerea treptată a dozei de CSi de 2-4 ori, fără agravarea stării, la 2/3 din copii. Astfel, doza medie de *Flixotide* la finele studiului a alcătuit $137,5 \pm 13,4 \mu\text{g/zi}$ la copiii lotului de bază față de $194,1 \pm 5,9 \mu\text{g/zi}$ la copiii care au urmat monoterapie steroidă ($p < 0,001$).

Modificarea fenomenelor imunologice a servit drept argument patogenetic a eficienței clinice a preparatului studiat. Așadar, în lotul copiilor care au urmat *Zespira*, deja pe parcursul primei luni de terapie

a survenit o scădere dublă a conținutului de LTC_4 în sânge (în medie $5,2 \pm 0,6$ ng/ml, comparativ cu $9,9 \pm 1,5$ ng/ml inițial, $p < 0,01$), ceea ce asigură o stabilizare rapidă clinico-funcțională; pe când pe fondul monoterapiei cu CSi acest rezultat a fost atins doar după 3 luni de terapie. Deja în primele 4 săptămâni a survenit scăderea triplă a nivelului IL-4 (în medie $0,9 \pm 0,2$ pg/ml, comparativ cu $2,3 \pm 0,7$ pg/ml inițial, $p < 0,05$); în lotul *Placebo* nivelul IL-4 a scăzut numai de 1,5 ori ($0,9 \pm 0,2$ pg/ml și $1,5 \pm 0,4$ pg/ml respectiv, $p > 0,05$). La copiii care au urmat *Zespira* timp de 12 săptămâni s-a înregistrat o creștere triplă a nivelului de IFN γ – antagonistul principal al interleuchinelor de tip Th2 ($9,6 \pm 1,7$ pg/ml, comparativ cu $3,5 \pm 1,0$ pg/ml de start, $p < 0,01$).

Astfel, preparatul antileucotrienic *Zespira* s-a dovedit a fi un remediu antiastmatic eficient și inofensiv, care în combinație cu steroizii inhalatori la copii cu astm bronșic moderat persistent posedă un efect aditiv, ceea ce permite utilizarea lui atât în calitate de preparat „hormonreductor”, cât și în calitate de terapie de fortificare..

Drept argument pentru testarea imunomodulatorului *Kipferon* în terapia complexă a astmului bronșic a servit faptul că în 97,2% din cazuri IRVA reprezintă un factor-trigger pentru declanșarea acceselor de astm la copii. Totodată, rezultatele cercetărilor au demonstrat că nivelul INF γ , protectorului antiviral puternic, la bolnavii de AB, chiar și în perioada de remisiune, este cert mai jos decât la copiii sănătoși ($1,8 \pm 0,3$ pg/ml și $3,3 \pm 0,2$ pg/ml respectiv, $p < 0,001$), ceea ce condiționează predispoziția înaltă la infecții respiratorii.

Monitoringul statutului imun a indicat echilibrarea semnificativă a indicilor imunologici după 7 zile de tratament la 80% din copii: scăderea nivelului IL-4 în ser de circa 2 ori (în medie $3,5 \pm 0,4$ pg/ml, comparativ cu $8,7 \pm 0,9$ pg/ml inițial, $p < 0,001$), IL-6 – de 4 ori ($2,2 \pm 0,3$ pg/ml și $8,1 \pm 0,9$ pg/ml respectiv, $p < 0,001$). Nivelul INF γ la toți copiii incluși în studiu a crescut considerabil – $3,51 \pm 0,1$ UI/ml față de $1,1 \pm 0,1$ pg/ml înainte de imunocorecție ($p < 0,001$). Cu cât nivelul inițial al INF γ era mai scăzut, cu atât acesta a evoluat mai mult spre sporire după tratament ($r = -0,61$; $p < 0,001$), ceea ce ne confirmă că *Kipferonul* posedă nu doar efect de substituție, ci și de interferonogeneză, stimulând producția IFN γ propriu în organism.

Datorită redresării profilului citochinic, producția de IgE a scăzut semnificativ ($141,6 \pm 11,9$ UI/ml, comparativ cu $301,6 \pm 18,7$ UI/ml de start, $p < 0,001$).

Terapia administrată a contribuit la nivelarea deficitului imun celular: s-a normalizat numărul limfocitelor T ($1,2 \pm 0,02$ $10^9/l$ comparativ cu $1,0 \pm 0,04$ $10^9/l$ inițial, $p < 0,01$), ceea ce a condus la scăderea indexu-

lui limfocitar LTL ($5,6 \pm 0,1\%$, și $7,1 \pm 0,2\%$ respectiv, $p < 0,001$). La majoritatea copiilor a dispărut hiposupresia – indexul Th/Ts s-a micșorat până la normal ($2,9 \pm 0,1$ față de $3,5 \pm 0,2$ de start, $p < 0,01$).

Pe parcursul cercetării nu au fost înregistrate efecte adverse ale terapiei aplicate. În catamneza de 3 luni s-a micșorat numărul total al episoadelor de IRVA și, respectiv, de acutizări ale maladiei de bază. Infecțiile respiratorii acute înregistrate au decurs în forme ușoare, fără agravarea astmului bronșic.

Așadar, preparatul imunomodulator *Kipferon* poate fi recomandat în complex cu terapia de bază a AB la copii în stadiul de remisiune al bolii în calitate de remediu eficient de profilaxie terțiară a maladiei.

Ambele metode de terapie imunomodulatoare au fost implementate în secția alergologie pediatrică a IMSP ICȘDOSMC și în 5 raioane ale republicii (Hâncești, Cimișlia, Leova, Anenii-Noi, Orhei). Pacienții din raioanele menționate, aflați în evidență de dispansar cu astm bronșic au fost consultați în cadrul proiectului și au beneficiat de tratament imunomodulator gratuit, perfectându-li-se schemele corespunzătoare de tratament.

Rezultatele studiului au fost raportate la diferite forumuri naționale și cu participare internațională, ședințele Societății Științifico-practice a Pediatriilor din Moldova, în baza lor a fost organizat un seminar interraional pentru medicii de familie și pediatri (Hâncești, Leova, Cimișlia) cu genericul „Actualități în diagnosticul precoce și tratamentul maladiilor alergice la copii”, au fost elaborate și implementate îndrumările metodice „Actualități în diagnosticul precoce și tratamentul maladiilor alergice la copii”, protocolul național „Astmul bronșic la copii” și protocolul clinic „Dermatita atopică la copii”, elaborate și repartizate pliante informaționale, articole de luminare sanitară pentru părinți.

Concluzii:

1. Riscul ecologic pentru astmul bronșic variază esențial în funcție de tipul poluanților: aerul atmosferic poluat favorizează apariția maladiei și o evoluție mai gravă (RR=3,4; 95%IC:1,6-7,3), pe când factorii hidrici nocivi acționează indirect, provocând primul pas al „marșului atopic” și reprezintă un factor de risc major de astm (RR=6,4; 95%IC:1,1-35,9).

2. Predispoziția ereditară constituie un factor determinant pentru apariția astmului bronșic la copii (RR=3,7; 95%IC:2,2-6,2; %RA=73,0; $p < 0,001$), interconexiunea factorilor ereditari și celor ecologici contribuie la realizarea fenotipică a maladiei.

3. Acțiunea cronică a sarcinilor ecologice contribuie la o restructurare profundă a sistemului imunocompetent, cu modificarea calitativă a mecanismelor fiziologice de adaptare a organismului, provocând

comutarea reacționării imune la patternul Th2 – substrat imun al atopiei.

4. Tratamentul aditiv cu preparatul antileucotrienic *Montelukast (Zespira®)* oferă o eficiență terapeutică înaltă în astmul bronșic la copii, exprimată prin descreșterea intensității inflamației alergice (cădere triplă a conținutului seric de LTC₄, p<0,001; IL-4 – de 2 ori, p<0,05; în paralel cu creșterea de 3 ori a nivelului de IFNγ, p<0,01), ceea ce asigură obținerea controlului asupra maladiei la 75,0±6,8% din pacienți și reducerea dozei de steroizi de circa 2 ori (p<0,001), fapt care permite utilizarea preparatelor antileucotrienice în calitate de remediu „hormon-reductor” sau în terapia de fortificare la copiii cu astm bronșic.

5. Terapia imunomodulatoare cu remediu *Kipferon* în tratamentul complex al astmului bronșic la copii ameliorează evoluția maladiei drept rezultat al echilibrării indicilor imunologici: scade nivelul de IL-4 în ser de circa 2 ori (p<0,001), IL-6 – de 3,5 ori (p<0,001), se activează interferonogeneza – nivelul INFγ seric crește de 3,5 ori (p<0,001), ceea ce induce o remisiune stabilă a maladiei.

Bibliografia:

1. DUCHARME FM, Di SALVIO F. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Systematic Reviews*, 2004, Issue 4, CD002314.

2. GARCIA-GARCIA ML, WAHN U., GILLES L., et al. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*, 2005, v.116 (2), p.360–369.

3. POLOSA R. Critical Appraisal of Antileukotriene Use In Asthma Management. *Curr Opin Pulm Med*, 2007, v.13 (1), p.24-30.

4. БАЛАБОЛКИН И.И., БУЛГАКОВА В.А., СЕНЦОВА Т.Б., et al. Эффективность профилак-

тики респираторных инфекций у детей с бронхиальной астмой, 2007; <http://www.solway-pfarma.ru>.

5. ГАЙМОЛЕНКО И.Н., ЦЫБЕНОВА Б.Ц., РОЗЕНБЕРГ В.Я. Иммуномодулирующая терапия у детей с хроническими воспалительными заболеваниями легких. *Педиатрия*, 2004, №2, стр.107-108.

Алла Кожокару, Любовь Василос, Марина Арамэ, Аделла Хородиштяну-Банух, Дорина Савоскин, Ольга Кырстя

ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ РАЗРАБОТКИ ПРОЕКТА „ИЗУЧЕНИЕ ЭКОПАТОГЕНЕЗА АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ”

Комбинированное эпидемиологическое исследование – ретроспективное когортное и рандомизированное клиническое, – объектом которого стали 2630 детей, позволило выявить патогенетические маркеры бронхиальной астмы, и на основании полученных данных аргументировать необходимость иммуномодуляторной терапии с использованием препаратов Зеспира и Кипферон, которые доказали высокую клиническую эффективность у детей с бронхиальной астмой.

Ala Cojocar, Liubov Vasilos, Marina Aramă, Adela Horodișteanu-Banuh, Dorina Savoschin, Olga Cîrstea
RESULTS OF THE „ELABORATION OF ALLERGIC DISEASES’ ECOPATOGENESIS OF CHILDREN” PROJECT IMPLEMENTATION

The combined epidemiologic study - retrospective cohort and a randomized clinical trial on a total group of 2630 children allowed to evaluate pathogenetic cardinal points in pediatric asthma and based on the obtained results there was recommended the immunomodulatory treatment with antileukotriene agent Zespira and immunomodulator drug Kipferon. These agents were showed to be efficient in the management of bronchial asthma course and improve the evolution of this disease at children.

Receptionat 01.06.09

Gh.Railean

STAREA SISTEMULUI IMUN LA COPIII CU DEREGLĂRI NEUROVEGETATIVE

*Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului
(director - dr.hab.șt.med. Ludmila Ețco)*

Actualitatea studiului. Neuroimunologia-știința care studiază interrelațiile și interacțiunile SNC cu sistemul imun în normă și patologie, în special în maladii autoimune, componentilor lor fizici, chimici și fiziologici [3,5].

Dezvoltarea neuropsihică evolutivă a copilului reflectă produsul interacțiunii SNC cu sistemul vascular, endocrin și imun [1,2].

Din 1970 sunt evidențiați diverși receptori în celulele imune, sunt descrise acțiunea produselor sistemului imun asupra SNC: prin intermediul citokinelor, interferonului, diversilor complemenți și al hormonilor. Din anii 1990 sunt evidențiate mecanismele acțiunii stresului asupra dezvoltării neuropsihice a copilului [4].

Concomitent sistemul imun influențează asupra SNC. Citokinele acționează și asupra comportamentului copilului, α -interferonul reglează în condiții normale eliminarea endorfinelor, iar γ -interferonul influențează dezvoltarea normală a SNC [8].

Acțiunea diferitor factori de risc, în special perinatali, stresul și caracterul alimentației dereglează substratul genetic normal al statusului imun, provocând depresie imunologică și corespunzător, dereglări neurologice cronice la copii [6,7].

Materiale și metode. Studiul imunității celulare în patologia neurovegetativă a fost efectuat la un număr de 322 de copii (277 copii primar și 45 în dinamică pe fond de tratament). Starea sistemului imun o fost apreciată după variațiile concentrației limfocitelor T totale, limfocitelor B totale, limfocitele T «help» (Th), limfocitelor T «supresoare» (Ts), Indicelui Th/Ts și a imunoglobulinelor A,M,G, precum și CIC prin metodele standard.

În studiu am inclus copiii care în perioada sechelară în statusul neurologic prezentau mișcări involuntare, debutate în urma suportării unui stres abitual, cefaleei primare, crize neurovegetative, unor paroxisme fără pierdere de cunoștință și altor manifestări clinice fenomenologic tipice sincopelor neurogene, absența la EEG a grafoelementelor sugestive unei epilepsii. Lotul a fost completat cu copiii care prezentau valori asimetrice ale T/A și modificări specifi-

ce ale Ps și frecvenței respirației în repaus și timp de 3 min ale probei de hiperpnee (*inspir și expir* profund cu frecvența de 18-20 pe min) la efectuarea probelor neurovegetative, precum și copiii, care la analiza simptomului Chvostek, semnului Trousseau și Trousseau-Bonsdorff manifestau hiperexcitabilitate neuromusculară.

Din studiu am exclus copiii cu epilepsie, sindromul Jil-de-la-Turta, coreia minor, facomatoze, distrofii musculare progresive, amiotrofii, aminoacidopatii, neuroinfecții acute ale SNC și SNP, accidente vasculare în perioada acută, anomalii de dezvoltare, tumori și pseudotumori chistoase ale SNC și periferic, tulburări severe intelectuale, patologia specifică a SNC (tbc, sifilis), copiii cu patologie somatică organică (pulmonară, cardiacă, tractului digestiv, sistemului nefrouinar).

Rezultatele obținute. Dat fiind faptul că în ultimii ani au fost obținute rezultate notabile în domeniul neuroimunologiei ne-am propus să studiem starea sistemului imun la copiii cu consecințe ale afecțiunii perinatale și manifestări clinice ale patologiei neurovegetative din perioada sugarului până la adolescență. Inițial am studiat indicii imunologici la 15 copii convențional sănătoși și 307 copii cu dereglări neurovegetative algice, paroxismale și dereglări motorii funcționale. Astfel, copiii de diferite vârste au fost împărțiți în patru loturi: a) lotul I – 15 copii convențional sănătoși; b) lotul II – 133 copii cu dereglări neurovegetative algice; c) lotul III - 100 copii cu dereglări neurovegetative paroxistice; d) lotul IV – 40 copii cu sindromul distoniei neurovegetative și dereglări motorii.

Statutul imun la copiii convențional sănătoși s-a caracterizat prin indici normali ai leucocitelor, limfocitelor, limfocitelor T și B. La 60% din copiii examinați au fost determinate tulburări imunoreglatoare, evidențiate prin diminuarea indicelui leuco-T-limfocitar în medie până la $1,47 \pm 0,03$, $p < 0,001$. Nivelul complexelor imuni circulanti (CIC) indică o creștere și în medie a constituit $131,9 \pm 15,8$, $p < 0,001$. Imunoglobulinele A,M,G – s-au caracterizat prin limite fiziologice normale (Tabelul 1).

Starea sistemului imun la copiii convențional sănătoși

Indicii	Convențional sănătoși	Th/Ts<1,8 (60%)	Th/Ts=norma (40%)
Leucocitele 10 9/l	6,47±0,19, p<0,001	7,8±1,05, p<0,001	6,2±0,53, p<0,001
Limfocitele %	38,3±1,06, p<0,05	37,4±1,7, p<0,05	38,0±1,23, p<0,05
Limfocitele 10 9/l	2,5±0,09, p<0,001	2,9±0,07, p<0,001	2,4±0,05, p<0,05
Limfocitele Ttot%	62,5±1,38, p<0,001	69,3±2,2, p<0,001	70,7±1,90, p<0,001
Limfocitele Ttot 10 9/l	1,53±0,06, p<0,001	2,0±0,04, p<0,001	1,7±0,02, p<0,001
Limfocitele B%	12,0±0,6, p<0,001	13,7±2,36, p<0,001	15,33±2,37, p<0,001
Limfocitele B 10 9/l	0,29±0,02, p<0,001	0,4±0,001, p<0,001	0,4±0,001, p<0,05
Limfocitele Th%	45,4±1,95, p<0,001	46,11±1,79, p<0,001	49,5±2,72, p<0,05
Limfocitele Th 10 9/l	0,95±0,07, p<0,001	1,3±0,02, p<0,001	1,2±0,01, p<0,001
Limfocitele Ts%	16,2±0,4, p<0,001	31,2±1,57, p<0,001	21,8±1,66, p<0,001
Limfocitele Ts 10 9/l	0,33±0,01, p<0,001	0,9±0,07, p<0,001	0,5±0,03, p<0,001
Th/Ts	2,9±0,8, p<0,01	1,47±0,03, p<0,001	2,3±0,19, p<0,001
LTL	5,3±0,18, p<0,001	3,9±0,24, p<0,001	3,5±0,31, p<0,001
CIC	45,8±3,19, p<0,001	131,9±16,52, p<0,001	118,2±15,99, p<0,001
IgA	1,23±0,13, p<0,01	1,23±0,13, p<0,01	1,28±0,06, p<0,01
IgM	1,02±0,06, p<0,01	1,02±0,06, p<0,01	1,02±0,05, p<0,01
IgG	7,77±0,36, p<0,01	7,77±0,36, p<0,01	10,4±0,5, p<0,01

Statutul imun la copiii cu dereglări neurovegetative algice, în special la copiii cu cefalee migrenoasă, s-a caracterizat prin nivele sporite ale leucocitelor (8,6±0,50, p<0,001), limfocitelor (3,5±0,7, p<0,001), limfocitelor T (2,3±0,4, p<0,001) și limfocitelor B (0,98±0,07, p<0,001). S-a constatat că în cazurile predominării fenomenului algic la copii se evidențiază indicele leuco-T-limfocitar diminuat (1,58±0,03, p<0,001).

Concomitent cu diminuarea indicelui leuco-T-limfocitar fenomenul algic la 61,9±6,8%, p<0,001 din copiii investigați provoacă majorarea limfocitelor T-supresoare (1,1±0,07, p<0,001), pe fondul sporit al limfocitelor T helper (1,7±0,18, p<0,001). Ca rezultat, în aceste cazuri indicele imunoreglator scade semnificativ până la 1,58±0,03, p<0,001, comparativ cu copiii convențional sănătoși (2,9±0,8, p<0,001).

La acești copii s-a stabilit limfocitoză B (0,98±0,07,

p<0,001) și nivel sporit ai CIC (118,5±7,3, p=0,0142), comparativ cu cei convențional sănătoși (45,8±3,19, p<0,001).

La 38,1±6,8%, p<0,001 din copiii examinați indicele imunoreglator a fost diminuat (1,8±0,8, p<0,01) ceea ce dovedește prezența inhibiției fiziologice între subpopulațiile imunoreglatoare. La acești copii de asemenea s-a observat nivelul crescut al limfocitelor B (0,92±0,04%, p<0,001), precum și a CIC (102,2±5,58%, p<0,001). Conținutul imunoglobulinelor A (4,1±3,06, p<0,001) și G (7,87±0,32, p<0,01) era sporit, iar IgM – scăzut 0,86±0,04, p<0,01, comparativ cu copiii convențional sănătoși.

Astfel, copiii cu dereglări neurovegetative și sindrom algic, în special migrenă, au avut dereglări imunologice, manifestate prin disbalanța imunoreglatorie, limfocitoză B și creșterea nivelului CIC (Tabelul 2).

Starea sistemului imun la copiii cu dereglări neurovegetative algice (cefalee migrenoasă)

Indicii	Convențional sănătoși	Cefalee migrenoasă Th/Ts<1,8 61,9%	Cefalee migrenoasă Th/Ts=norma 38,1%
Leucocitele 10 9/l	6,47±0,19, p<0,001	8,6±0,50, p<0,001	8,4±0,29, p<0,001
Limfocitele %	38,3±1,06, p<0,01	40,5±0,99, p<0,01	39,5±0,71, p<0,01
Limfocitele 10 9/l	2,5±0,09, p<0,001	3,5±0,7, p<0,001	3,3±0,6, p<0,001
Limfocitele Ttot%	62,5±1,38, p<0,05	66,19±1,76, p<0,05	65,7±0,93, p<0,05
Limfocitele Ttot 10 9/l	1,53±0,06, p<0,001	2,3±0,4, p<0,001	2,2±0,3, p<0,001
Limfocitele B%	12,0±0,6, p<0,001	28,3±0,78, p<0,001	27,9±1,83, p<0,001
Limfocitele B 10 9/l	0,29±0,02, p<0,001	0,98±0,07, p<0,001	0,92±0,09, p<0,001
Limfocitele Th%	45,4±1,95, p<0,01	48,9±0,81, p<0,01	47,8±1,58, p<0,01
Limfocitele Th 10 9/l	0,95±0,07, p<0,001	1,7±0,18, p<0,001	1,6±0,13, p<0,001
Limfocitele Ts%	16,2±0,4, p<0,001	31,3±0,71, p<0,001	25,9±1,17, p<0,001
Limfocitele Ts 10 9/l	0,33±0,01, p<0,001	1,1±0,07, p<0,001	0,85±0,08, p<0,001
Th/Ts	2,9±0,8, p<0,001	1,58±0,03, p<0,001	1,8±0,8, p<0,01
LTL	5,3±0,18, p<0,05	3,8±0,15, p<0,05	3,8±0,11, p<0,05
CIC	45,8±3,19, p<0,001	118,5±7,33, p<0,001	102,2±5,58, p<0,001
IgA	1,23±0,13, p<0,05	4,1±3,06, p>0,05	4,1±3,06, p>0,05
IgM	1,02±0,06, p<0,01	0,86±0,04, p<0,01	0,86±0,04, p<0,01
IgG	7,77±0,36, p<0,01	7,87±0,32, p<0,01	7,87±0,32, p<0,01

Statutul imun la copiii cu cefalee tensională s-a caracterizat prin nivele sporite ale leucocitelor ($8,1\pm 0,21$, $p<0,001$), limfocitelor ($3,2\pm 0,08$, $p<0,05$), limfocitelor T ($2,0\pm 0,07$, $p<0,05$) și indicele diminuat leuco-T-limfocitar ($2,37\pm 0,09$, $p<0,05$) la 62,9% din copiii examinați, comparativ cu copiii convențional sănătoși ($2,9\pm 0,8$, $p<0,001$).

S-a determinat disbalanța imunoreglatoare: creșterea limfocitelor T-supresoare ($0,99\pm 0,1$, $p<0,001$)

pe fondul sporit al limfocitelor T helper ($1,4\pm 0,2$, $p<0,001$). La 62,9%, $p<0,001$ din copiii investigați indicele imunoreglator a fost mai puțin sporit ($1,4\pm 0,03$, $p<0,001$), comparativ cu copiii convențional sănătoși ($2,9\pm 0,8$, $p<0,05$).

Conținutul limfocitelor B a fost mărit în ambele subgrupe, precum și nivelul CIC. Imunoglobulinele serice A, M – în limitele fiziologice, iar IgG – o fost diminuată (Tabelul 3).

Tabelul 3

Starea sistemului imun la copiii cu dereglări neurovegetative (cefalee tensională)

Indicii	Convențional sănătoși	Cefalee tensională Th/Ts<1,8 n=26 (37,1%)	Cefalee tensională Th/Ts=norma n=44 (62,9%)
Leucocitele 10 9/l	6,47±0,19, p<0,001	8,1±0,21, <0,001	7,7±0,30, p<0,001
Limfocitele %	38,3±1,06, p<0,01	39,2±0,47, p<0,01	39,85±0,73, p<0,01
Limfocitele 10 9/l	2,5±0,09, p<0,05	3,2±0,08, p<0,05	3,1±0,07, p<0,05
Limfocitele Ttot%	62,5±1,38, p<0,01	63,3±1,97, p<0,01	63,12±1,77, p<0,01
Limfocitele Ttot 10 9/l	1,53±0,06, p<0,05	2,0±0,07, p<0,05	2,0±0,07, p<0,05
Limfocitele B%	12,0±0,6, p<0,001	26,6±1,26, p<0,001	26,7±1,23, p<0,001
Limfocitele B 10 9/l	0,29±0,02, p<0,001	0,86±0,03, p<0,001	0,83±0,03, p<0,001
Limfocitele Th%	45,4±1,95, p<0,01	52,7±1,02, p<0,01	45,04±1,20, p<0,01
Limfocitele Th 10 9/l	0,95±0,07, p<0,001	1,7±0,3, p<0,001	1,4±0,2, p<0,001
Limfocitele Ts%	16,2±0,4, p<0,001	23,5±0,92, p<0,001	32,42±0,85, p<0,001
Limfocitele Ts 10 9/l	0,33±0,01, p<0,001	0,73±0,02, p<0,001	0,99±0,1, p<0,001
Th/Ts	2,9±0,8, p<0,05	2,37±0,09, p<0,05	1,4±0,03, p<0,001
LTL	5,3±0,18, p<0,001	4,02±0,10, p<0,001	4,0±0,16, p<0,001
CIC	45,8±3,19, p<0,001	102,21±4,85, p<0,001	97,4±6,82, p<0,001
IgA	1,23±0,13, p<0,05	0,92±3,05, p>0,05	0,92±3,05, p>0,05
IgM	1,02±0,06, p<0,05	0,82±0,03, p<0,05	0,82±0,03, p<0,05
IgG	7,77±0,36, p<0,001	6,74±2,60, p<0,01	6,74±2,60, p<0,01

La copiii cu crize neurovegetative se depistază cifre sporite ale leucocitelor, limfocitelor și limfocitelor T. Se atestă disbalanță imunoreglatoare la 37,14±6,9%, $p<0,001$ copii, exprimată prin majorarea nivelului limfocitelor T supresoare până la $0,96\pm 0,08$, $p<0,001$.

Indicele imunoreglator este diminuat până la $1,46\pm 0,03$, $p<0,001$. Nivelul limfocitelor B era crescut la toți copiii examinați și în medie a fost egal cu $0,86\pm 0,007$, $p<0,001$. CIC erau de asemenea majorate și în medie au fost egali cu $116,4\pm 6,27$, $p<0,001$ (Tabelul 4).

Tabelul 4

Starea sistemului imun la copiii cu crize neurovegetative

Indicii	Convențional sănătoși	Crize vegetative Th/Ts<1,8 n=13 (37,14%)	Crize vegetative Th/Ts=norma n=22 (62,86%)
Leucocitele 10 9/l	6,47±0,19, p<0,001	8,1±0,42, p<0,001	8,7±0,34, p<0,001
Limfocitele %	38,3±1,06, p<0,01	38,4±0,43, p<0,01	38,6±0,44, p<0,01
Limfocitele 10 9/l	2,5±0,09, p<0,001	3,1±0,03, p<0,001	3,4±0,03, p<0,001
Limfocitele Ttot%	62,5±1,38, p<0,05	65,3±1,26, p<0,05	66,4±0,82, p<0,05
Limfocitele Ttot 10 9/l	1,53±0,06, p<0,001	2,0±0,02, p<0,001	2,2±0,01, p<0,001
Limfocitele B%	12,0±0,6, p<0,001	27,8±0,71, p<0,001	26,9±0,66, p<0,001
Limfocitele B 10 9/l	0,29±0,02, p<0,001	0,86±0,007, p<0,001	0,91±0,08, p<0,001
Limfocitele Th%	45,4±1,95, p<0,01	45,4±1,26, p<0,01	47,5±0,64, p<0,01
Limfocitele Th 10 9/l	0,95±0,07, p<0,001	1,4±0,01, p<0,001	1,6±0,01, p<0,001
Limfocitele Ts%	16,2±0,4, p<0,001	31,2±0,73, p<0,001	23,7±0,71, p<0,001
Limfocitele Ts 10 9/l	0,33±0,01, p<0,001	0,96±0,08, p<0,001	0,8±0,07, p<0,001
Th/Ts	2,9±0,8, p<0,001	1,46±0,03, p<0,001	2,0±0,05, p<0,001
LTL	5,3±0,18, p<0,05	4,1±0,07, p<0,05	4,0±0,10, p<0,05
CIC	45,8±3,19, p<0,001	116,4±6,27, p<0,001	110,3±5,36, p<0,001
IgA	1,23±0,13, p<0,05	1,01±0,05, p<0,05	1,01±0,05, p<0,05
IgM	1,02±0,06, p<0,01	0,86±0,03, p<0,01	0,86±0,03, p<0,01
IgG	7,77±0,36, p<0,001	7,56±0,31, p<0,01	7,56±0,31, p<0,01

Statutul imun la copiii cu sindrom sincopal s-a caracterizat prin indici sporți ai leucocitelor, limfocitelor și limfocitelor T, comparativ cu copiii convențional sănătoși. Nivelul limfocitelor B era mărit și a constituit în medie $0,83 \pm 0,09$, $p < 0,001$. La $67,0\% \pm 4,9$ copii s-a observat dezechilibru imunoreglatori: indexul imunoreglator era egal cu $1,33 \pm 0,02$, $p < 0,001$ din

contul micșorării indicilor limfocitelor-T-supresoare ($4,41 \pm 0,08$, $p < 0,05$), contra $5,3 \pm 0,18$, $p < 0,05$ la copiii convențional sănătoși. La $33,0 \pm 8,1\%$, $p < 0,01$ copii indicele imunoreglator a fost în limitele normei. În ambele subgrupe s-a constatat nivelul mărit al CIC. Conținutul imunoglobulinelor A, M, G – a fost în limitele normei (Tabelul 5).

Tabelul 5

Starea sistemului imun la copiii cu sindrom sincopal

Indicii	Convențional sănătoși	Sindrom sincopal Th/Ts<1,8 n=67 (67%)	Sindrom sincopal Th/Ts=norma n=33 (33%)
Leucocitele 10 9/l	$6,47 \pm 0,19$, $p < 0,001$	$8,29 \pm 0,26$, $p < 0,001$	$7,7 \pm 0,29$, $p < 0,001$
Limfocitele %	$38,3 \pm 1,06$, $p < 0,01$	$37,8 \pm 0,60$, $p < 0,01$	$37,8 \pm 0,84$, $p < 0,01$
Limfocitele 10 9/l	$2,5 \pm 0,09$, $p < 0,001$	$3,2 \pm 0,08$, $p < 0,001$	$2,8 \pm 0,07$, $p < 0,001$
Limfocitele Ttot%	$62,5 \pm 1,38$, $p < 0,05$	$65,8 \pm 1,19$, $p < 0,05$	$66,2 \pm 1,47$, $p < 0,05$
Limfocitele Ttot 10 9/l	$1,53 \pm 0,06$, $p < 0,001$	$2,1 \pm 0,03$, $p < 0,001$	$1,8 \pm 0,03$, $p < 0,001$
Limfocitele B%	$12,0 \pm 0,6$, $p < 0,001$	$26,1 \pm 0,82$, $p < 0,001$	$28,6 \pm 1,05$, $p < 0,001$
Limfocitele B 10 9/l	$0,29 \pm 0,02$, $p < 0,001$	$0,83 \pm 0,09$, $p < 0,001$	$0,81 \pm 0,08$, $p < 0,001$
Limfocitele Th%	$45,4 \pm 1,95$, $p < 0,001$	$50,9 \pm 0,70$, $p < 0,001$	$53,5 \pm 1,10$, $p < 0,001$
Limfocitele Th 10 9/l	$0,95 \pm 0,07$, $p < 0,01$	$1,6 \pm 0,02$, $p < 0,01$	$1,5 \pm 0,01$, $p < 0,01$
Limfocitele Ts%	$16,2 \pm 0,4$, $p < 0,001$	$38,9 \pm 0,64$, $p < 0,001$	$26,1 \pm 1,31$, $p < 0,001$
Limfocitele Ts 10 9/l	$0,33 \pm 0,01$, $p < 0,001$	$1,3 \pm 0,01$, $p < 0,001$	$0,72 \pm 0,06$, $p < 0,001$
Th/Ts	$2,9 \pm 0,8$, $p < 0,001$	$1,33 \pm 0,02$, $p < 0,001$	$2,2 \pm 0,10$, $p < 0,001$
LTL	$5,3 \pm 0,18$, $p < 0,05$	$4,41 \pm 0,08$, $p < 0,05$	$4,2 \pm 0,11$, $p < 0,05$
CIC	$45,8 \pm 3,19$, $p < 0,001$	$112,24 \pm 3,25$, $p < 0,001$	$106,03 \pm 4,71$, $p < 0,001$
IgA	$1,23 \pm 0,13$, $p < 0,05$	$1,19 \pm 0,04$, $p < 0,05$	$1,19 \pm 0,04$, $p < 0,05$
IgM	$1,02 \pm 0,06$, $p < 0,01$	$1,05 \pm 0,02$, $p < 0,01$	$1,05 \pm 0,02$, $p < 0,01$
IgG	$7,77 \pm 0,36$, $p < 0,01$	$7,06 \pm 0,24$, $p < 0,01$	$7,06 \pm 0,24$, $p < 0,01$

Statusul imunologic la 48 copii cu atac de panică s-a caracterizat prin indici normali ai leucocitelor, limfocitelor și limfocitelor T, confirmați și prin indici leuco-T-limfocitar diminuat ($4,0 \pm 0,16$, $p < 0,05$ și $3,6 \pm 0,16$, $p < 0,05$). La $43,8 \pm 10,8\%$, $p < 0,001$ copii s-a determinat creșterea conținutului limfocitelor T-supresoare ($1,1 \pm 0,02$, $p < 0,001$), fapt ce a condiționat formarea tulburării imunoreglatorii indicele

de imunoreglare a fost egal cu $1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$ (comparativ cu copiii convențional sănătoși $2,9 \pm 0,8$, $p < 0,001$). La $56,2 \pm 9,5\%$, $p < 0,001$ din copii nu s-a determinat disbalanța imunoreglatoare – indicele de imunoreglare a fost în medie $2,1 \pm 0,14$, $p < 0,001$. Era mărit conținutul limfocitelor B în ambele subgrupe, precum și nivelul CIC. Imunoglobulinele erau în limitele normei (Tabelul 6).

Tabelul 6

Starea sistemului imun la copiii cu atac de panică

Indicii	Convențional sănătoși	Atac de panică Th/Ts<1,8 n=21 (43,8%)	Atac de panică Th/Ts=norma n=27 (56,2%)
Leucocitele 10 9/l	$6,47 \pm 0,19$, $p < 0,001$	$8,2 \pm 0,56$, $p < 0,001$	$7,9 \pm 0,31$, $p < 0,001$
Limfocitele %	$38,3 \pm 1,06$, $p < 0,01$	$38,9 \pm 0,71$, $p < 0,01$	$39,7 \pm 0,44$, $p < 0,01$
Limfocitele 10 9/l	$2,5 \pm 0,09$, $p < 0,01$	$3,2 \pm 0,09$, $p < 0,01$	$3,2 \pm 0,09$, $p < 0,01$
Limfocitele Ttot%	$62,5 \pm 1,38$, $p < 0,05$	$66,71 \pm 1,67$, $p < 0,05$	$68,9 \pm 1,32$, $p < 0,05$
Limfocitele Ttot 10 9/l	$1,53 \pm 0,06$, $p < 0,001$	$2,1 \pm 0,07$, $p < 0,001$	$2,2 \pm 0,07$, $p < 0,001$
Limfocitele B%	$12,0 \pm 0,6$, $p < 0,001$	$27,8 \pm 0,91$, $p < 0,001$	$28,5 \pm 0,82$, $p < 0,001$
Limfocitele B 10 9/l	$0,29 \pm 0,02$, $p < 0,001$	$0,9 \pm 0,05$, $p < 0,001$	$0,9 \pm 0,05$, $p < 0,001$
Limfocitele Th%	$45,4 \pm 1,95$, $p < 0,01$	$49,2 \pm 1,49$, $p < 0,01$	$53,6 \pm 1,17$, $p < 0,01$
Limfocitele Th 10 9/l	$0,95 \pm 0,07$, $p < 0,001$	$1,6 \pm 0,06$, $p < 0,001$	$1,7 \pm 0,06$, $p < 0,001$
Limfocitele Ts%	$16,2 \pm 0,4$, $p < 0,001$	$33,7 \pm 0,31$, $p < 0,001$	$25,8 \pm 1,52$, $p < 0,001$
Limfocitele Ts 10 9/l	$0,33 \pm 0,01$, $p < 0,001$	$1,1 \pm 0,02$, $p < 0,001$	$0,83 \pm 0,04$, $p < 0,001$
Th/Ts	$2,9 \pm 0,8$, $p < 0,001$	$1,46 \pm 0,04$, $p < 0,001$	$2,1 \pm 0,14$, $p < 0,001$
LTL	$5,3 \pm 0,18$, $p < 0,05$	$4,0 \pm 0,16$, $p < 0,05$	$3,6 \pm 0,16$, $p < 0,05$
CIC	$45,8 \pm 3,19$, $p < 0,001$	$106,7 \pm 6,96$, $p < 0,001$	$110,1 \pm 6,26$, $p < 0,001$
IgA	$1,23 \pm 0,13$, $p < 0,05$	$1,1 \pm 0,05$, $p < 0,05$	$1,1 \pm 0,05$, $p < 0,05$
IgM	$1,02 \pm 0,06$, $p < 0,01$	$0,85 \pm 0,04$, $p < 0,01$	$0,85 \pm 0,04$, $p < 0,01$
IgG	$7,77 \pm 0,36$, $p < 0,01$	$7,7 \pm 0,4$, $p < 0,01$	$7,7 \pm 0,4$, $p < 0,01$

Statutul imun la 40 copii cu sindromul distoniei vegetative și dereglări motorii s-a caracterizat prin indici normali ai leucocitelor, limfocitelor și limfocitelor T, ce erau confirmați și prin indicele leuco-T-limfocitar, care în medie a fost egal cu $4,1 \pm 0,16$, $p < 0,001$ (la copiii convențional sănătoși $< 5,3 \pm 0,18$).

La 81,9% copii balanța între subpopulațiile imunoreglatorii a fost fiziologică. Conținutul limfocitelor B era mărit în majoritatea cazurilor și era însoțit de nivelul mărit al CIC. Imunoglobulinele erau în limitele normei.

Concluzii. În urma studiului efectuat am observat că statusul imun la acești copii se caracterizează prin următoarele dereglări:

a) la $3,1 \pm 3,3\%$, $p < 0,001$ bolnavi s-a înregistrat leucocitoză ($15,9 \pm 0,01 \times 10^9/l$); pe fondul indicilor normali ai limfocitelor T totale ($2,61 \pm 0,13 \times 10^9/l$);

b) de mare importanță în menținerea imunității normale este și raportul limfocitelor T helper / T supresoare. La $37,7 \pm 9,3\%$, $p < 0,01$ din bolnavi s-a remarcat majorarea nivelului limfocitelor T supresoare ($0,71 \pm 0,17 \times 10^9/l$), fapt ce a condiționat dereglarea stării fiziologice a subpopulațiilor de celule imunoreglatoare de tipul imunosupresie, raportul Th/Ts = $1,3 \pm 0,17$, $p < 0,001$ (normal $1,8 \pm 3,5$). Aceasta se datorește predominanței limfocitelor T supresoare, în detrimentul limfocitelor T helper, ceea ce duce la un răspuns inadecvat al organismului la agresiunea durerii cronice care accentuează imunodeficiența, generând astfel un cerc vicios, care mărește continuu deficiențele imunitare. Suntem convingeți că aceste dereglări de limfocite T sunt urmate și de o scădere a capacității lor funcționale.

c) la $35,1 \pm 9,2\%$, $p < 0,01$ din bolnavi s-a constatat majorarea numărului de limfocite B ($0,67 \pm 0,07 \times 10^9/l$), normal = $0,29 \pm 0,02$. Creșterea limfocitelor B se datorește infecțiilor repetate, care determină producerea crescută de anticorpi de clasa A la $25,8 \pm 7,6\%$, $p < 0,05$ din bolnavi ($1,68 \pm 0,17$, $p < 0,001$) și creșterea nivelului complexelor imune circulante la $48,3 \pm 8,7\%$, $p < 0,001$ din bolnavi ($140,0 \pm 10,27$, $p < 0,001$ unit). Acești anticorpi sunt de fapt ineficienți, deoarece sunt produși de limfocitele B în cantități imense înainte de a le definitiva structura spațială, tridimensională, definitivă, anticorpi care depășesc capacitatea lor funcțională.

Datele de literatură descriu o scădere numerică și funcțională a limfocitelor T și B în urma tratamentelor cu corticoizi. Având în vedere particularitățile clinice ale dereglărilor neurovegetative la copii, tratamentul etiopatogenic este totuși indispensabil.

d) la $60,0 \pm 6,9\%$, $p < 0,001$ bolnavi s-a evidențiat sporirea complexelor imune circulante în mediul până la $137,1 \pm 14,8$, $p < 0,001$ (normal = $48-50$ un);

e) la $64,5 \pm 6,7\%$, $p < 0,001$ din bolnavi în com-

ponența complexelor imune circulante predomină IgG, fapt care probabil, a și condiționat scăderea nivelului IgG în ser la $25,8 \pm 6,1\%$, $p < 0,01$ din bolnavi ($5,1 \pm 0,02 g/l$). Predominarea IgG se poate aprecia ca prezența unui focar cronic de infecție în organismul bolnavului.

Rezultatele clinice bune la copiii cu dereglări funcționale ale SNC, care au arătat normalizarea parametrilor imunității celulare la copiii tratați cu preparate vegetotrofile și acupunctură, fiind foarte bine suportate de toți pacienții, ne-a încurajat în administrarea acestora în continuare în cure repetate, la interval de 3-6 luni.

Astfel, dereglările statusului imun la bolnavii cu cefalee se evidențiază prin leucocitoză, un dezechilibru al subpopulațiilor de celule imunoreglatorii de tipul imunosupresie, limfocitoză B, un nivel crescut al IgG și al complexelor imune circulante. Se pune întrebarea dacă aceste modificări imunologice sunt congenitale sau apărute în timp, datorită epuizării numerice și funcționale a acestor celule în urma unor infecții repetate acute ori cronice pe care le fac acești bolnavi, ca urmare a contactului cu diverși alergeni sau din cauza scăderii specifice a capacității lor funcționale.

Bibliografie selectivă

1. *Grischuk Y, Rubtsov P, Riepe FG, Grotzinger J, Beljelarskaia S, Prassolov V, Kalintchenko N, Semitcheva T, Peterkova V, Tiulpakov A, Sippell WG, Krone N.* Four novel missense mutations in the CYP21A2 gene detected in Russian patients suffering from the classical form of congenital adrenal hyperplasia: identification, functional characterization, and structural analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4976-80.

2. *Skoblov M, Shakhbazov K, Oshchepkov D, Ivanov D, Guskova A, Ivanov D, Rubtsov P, Prassolov V, Yankovsky N, Baranova A.* Human RFP2 gene promoter: unique structure and unusual strength. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;342(3):859-866.

3. *Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б., Бабенко О.В., Иванов М.А., Землякова В.В., Немцова М.В., Залетаев Д.В.* Молекулярная диагностика синдромальных форм умственной отсталости. *Молекулярная медицина*, 2007, № 3, с. 8-19.

4. *Вильгельм А.Э., Чумаков С.П., Прасолов В.С.* Интерференция РНК: биология и перспективы применения в биомедицине и биотехнологии. *Молекулярная биология*, 2006, 40(3), 387-403

5. *Залетаев Д.В., Немцова М.В., Стрельников В.В., Кузнецова Е.Б.* Диагностика эпигенетической патологии при наследственных заболеваниях. *Медицинская генетика*, 2006, т. 5, приложение 1, с. 54-59.

6. Кулакова О.Г., Бойко А.Н., Щур С.Г., Фаворова О.О. Фармакогенетические исследования эффективности терапии больных рассеянным склерозом иммуномодулирующими препаратами. Журнал неврологии и психиатрии 2007; 3: 83-86.

7. Литвинов Д. Ю., Прасолов В. С, Бутон С, Дряпье Ж.-К., Турнаев К. Т. Влияние антиоксидантов на зависимую от NO индукцию гена гемоксигеназы 1 в моноцитах U937 Молекулярная биология. - 2005. - Т. 39, N 1. - С. 89-95

8. Парфенов М.Г. Комплексный многовариантный анализ генетических факторов ишемического инсульта и клинического статуса больных. Тезисы докладов Московской международной конференции "Биотехнология и медицина", Москва, 2006, с. 66-67.

Г.Райлян

СОСТОЯНИЕ ИМУННОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ ПАТОЛОГИИ

Обследовано 322 детей с преобладающей в клинике нейровегетативной патологии (средний возраст 9 лет). Диагноз подтвержден ЭЭГ, КИГ, доплерографияе сосудов головного мозга. Состояние иммунологической реактивности оценивались по количеству находящихся в гемодиркуляции Т и В-лимфоцитов, содержанию в крови Ig A, M, G. Популяции лимфоцитов определяли с использованием теста комбинированного розеткообразования; Т-супрессоры - по их чувствительности к теофиллину. В качестве субстрата для розеткообразования использовали эритроциты барана. В 60% потенциально здоровых детей наблюдалось снижение относительного количества индекса лейко-Т-лимфоцитов, причем раздельное

исследование позволило выявить его особенности изменения при головных болях (мигренозного и мышечного напряжения) и пароксизмальных состояний (вегетативные кризы, синкопы). Установлено, что при этой патологии у детей имеет место значительное снижение мозгового кровообращения, вызывающее угнетение супрессорной функции Т-системы, реже - показателей гуморального иммунитета.

Gh.Railean

THE IMUNOLOGICAL STATUS FOR CHILDREN WITH PATHOLOGY AUTONOMIC DISTURBANCE

Is inspected 322 children with prevailing in the clinic of autonomic disturbance (middle age 9 put). A diagnosis was confirmed with a help EEG, KIG, doplerografii vassels of cerebrum. The state of immunological reactivity was estimated on the amount of being in gemocirkulyacii T and B-limfocitov and to maintenance in blood Ig A, M, G. Populations of limfocitov was determined with the use of test of combined rozetkoobrazovaniya; T-suppressor-cell – on to their sensitiveness to Theophyllum. As substrata for rozetkobrazovaniya used the red corpuscles of ram (for verification of T-limfocitov). In 60% potentially healthy children there was a decline of relative amount of index of leyko-t-limfocitov, thus separate research allowed to expose his features of change at head pains (migrenoznogo and myshechnogo tension) and paroksizmal'nykh states (vegetative krizy, syncopes). It allows to conclude, that at these abol-evaniy for children takes place considerable decline of cerebral circulation of blood, that causes oppressing of suppressor function of T-sistemy, rarer - indexes of gumoral'nogo immunity.

Recepționat 06.06.09

© Gavril Boian

Gavril Boian

DIMINUAREA IMPACTULUI INFECȚIEI ȘI TRAUMEI PERINATALE ASUPRA GENEZEI COMPLICAȚIILOR POSTOPERATORII LA NOU-NĂSCUȚII CU MALFORMAȚII CONGENITALE

Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”

În literatura de specialitate rolul infecției și traumei perinatale ca factori agravanți ai evoluției perioadei postoperatorii la nou-născuții operați pentru malformații congenitale (MC) este incomplet elucidat [4, 5, 6, 7, 9]. Desigur, exodul postoperator la

acest contingent de bolnavi este serios motivat și de alți factori nocivi ai perioadei perinatale, cum ar fi: patologia maternă, inclusiv cea obstetricală; retardul dezvoltării fizice, hipotrofia, prematuritatea și afecțiunile hipoxice ale fătului; localizarea și extinderea

defectului anatomic al malformațiilor în cauză; implicarea în procesul vicios a două și mai multe sisteme de organe etc. [10, 12, 13]. Factorii menționați, prin acțiunea lor, sporesc morbiditatea și mortalitatea postoperatorie, contribuind la derularea agresivă a proceselor septico-piemice locoregionale și generale, provocând situații critice, deseori primejdioase pentru viață, motivând serios asistența anestetic-chirurgicală [8, 12, 14]. Cu toate acestea, anume infecțiile și trauma perinatală par a fi factorii decisivi în evoluția agresivă a perioadei postoperatorii.

Studiul de față a fost efectuat în baza examenului clinico-morfologic de cohortă a 164 nou-născuți cu MC internați în Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP ICȘDOSMșiC în perioada 2005-2008.

Protocolul de studiu a prevăzut: anamneza perioadelor ante-, intra- și postnatale; analiza semnelor clinice generale și limitrofe; evaluarea datelor paraclinice generale de laborator; examenul imagistic (radiologic, endoscopic, ecografic, neurofiziologic); investigațiile bacteriologice ale substraturilor biologice recoltate; examenul histomorfologic al pieselor prelevate intraoperator sau în timpul necropsiei.

Evaluarea modificărilor anatomo-histomorfologice a prevăzut vizualizarea și fotografierea macropreparatelor care confirmă prezența focarelor de infecție și a traumei perinatale. Concomitent au fost recoltate biopate pentru examenul histomorfologic prin metodele de colorare cu hematoxilină și eozină, picrofuscină după van Gieson, bacterioscopia Gram-Weigher. Documentarea fotografică a materialului a fost efectuată cu ajutorul camerei digitale „Sony”, iar lamele histologice au fost examinate cu microscopul NU-2 și fotografiate cu camera digitală „Nikon”.

Rezultate și discuții. În baza examenului clinico-paraclinic general și limitrof s-a stabilit o gamă largă de MC de diferită localizare și extindere anatomică: tractul digestiv (56%); sistemul nervos central (SNC) (9%); sistemul urogenital (8%); tesuturile moi, inclusiv peretele abdominal și diafragma (12%); alte vicii (14%). Din cele prezentate rezultă că defectele anatomice de dezvoltare sunt localizate, cu preponderență, pe tractul digestiv. Celelalte sisteme de organe și țesuturile moi erau afectate mai rar, însă problemele asistenței anestetic-chirurgicale generate de ele depășeau, sub aspectul consecințelor, exodul malformațiilor digestive. Totuși, mai grave și problematice din punct de vedere diagnostic-curativ rămân a fi malformațiile tractului digestiv (atrezia de esofag, formele acute ale maladiei Hirschsprung, atreziile anorectale, atreziile și malrotațiile intestinului subțire), care necesită intervenții reconstructiv-plastice de urgență, fără o pregătire preoperatorie adecvată.

Deosebit de grave din punct de vedere funcțio-

nal și al decesului sunt viciile multiple (14%) care deseori îngreuiază intervenția chirurgicală, necesită proceduri plastice sofisticate și costisitoare, limitează posibilitățile corecției medico-chirurgicale. În cazul acestor copii măsurile de reechilibrare biologică deseori nu-și ating scopul, decesul postoperator ajungând până la 35% din cazuri. La momentul internării 52,7% dintre copii cu MC erau în stare foarte gravă, iar 43,4% – în stare gravă. Caracterul anatomo-funcțional al viciilor în cauză era de așa natură, încât majoritatea dintre copii (60,8%) necesitau intervenție chirurgicală în primele 5 zile după naștere, perioadă cu risc sporit pentru viață. Important este și faptul că la momentul intervenției chirurgicale majoritatea copiilor aveau masa corpului mai mică de 2000 gr. De menționat retardarea diagnosticului clinic recent postnatal în 61,7% din cazuri. Ca rezultat, complicațiile primejdioase pentru viață, condiționate de viciile în cauză, erau depistate în 85,8% din cazuri. Frecvent s-au înregistrat așa patologii de fond cum ar fi: prematuritate de gradul I-II-III (27,3%), afecțiuni hipoxice (28,8%), distres respirator (20,5%), care au influențat direct exodul postoperator.

Conform informației obținute de noi, deosebit de primejdioase pentru derularea perioadei intra- și postoperatorii sunt traumele și infecțiile perinatale.

Documentația medicală mamă-copil relevă că frecvența traumelor și infecțiilor perinatale atinge la internare 49,5% și respectiv 86,4% din cazuri. Deosebit de agravantă este acțiunea lor concomitentă. Studiul respectiv denotă că acești bolnavi prezentau deja la etapa preoperatorie semne clinice de intoxicație endogenă, dezechilibru hidro-salin, afecțiuni septico-piemice, simptomatică neurologică hipoxico-traumatică și alte dereglări care ridicau probleme de adaptare metabolică, asigurare anestetic-chirurgicală, menținere a ritmului respirator și cardiovascular adecvat.

Analiza anchetării gravidelor și parturientelor, ai căror copii s-au născut cu MC + infecție + traumă perinatală, denotă: boli inflamatorii cronice, infecții virale respiratorii, amnionite, perioadă alichidiană mai mare de 24 de ore și alte patologii obstetricale. Dovadă a riscului major al infecției intranatale la acești nou-născuți sunt antecedente obstetricale precum: gestoza (21,5%); insuficiența placentară (17,2%) și polihidroamnios (18,9%), care influențează negativ substratul biologic al copilului, făcându-l receptiv față de infecția și bacteriemia antenatală.

Diapazonul afecțiunilor inflamatorii și septico-piemice depistate la acești copii este foarte variabil, incluzând: infecții ale căilor respiratorii superioare – traheo-bronșite (27,3%); pneumonii (33,3%); infecții ale tractului urinar (18,2%); focare de infecție chirurgicală (42,4%); infecții ale SNC (meningită,

meningoencefalită – 10,6%); peritonită (23,6%); enterocolită obstructivă (12,1%); conjunctivită, infecția

nazo-faringelui, otită (43,9%); infecția tegumentelor și a țesuturilor moi (31,8%).

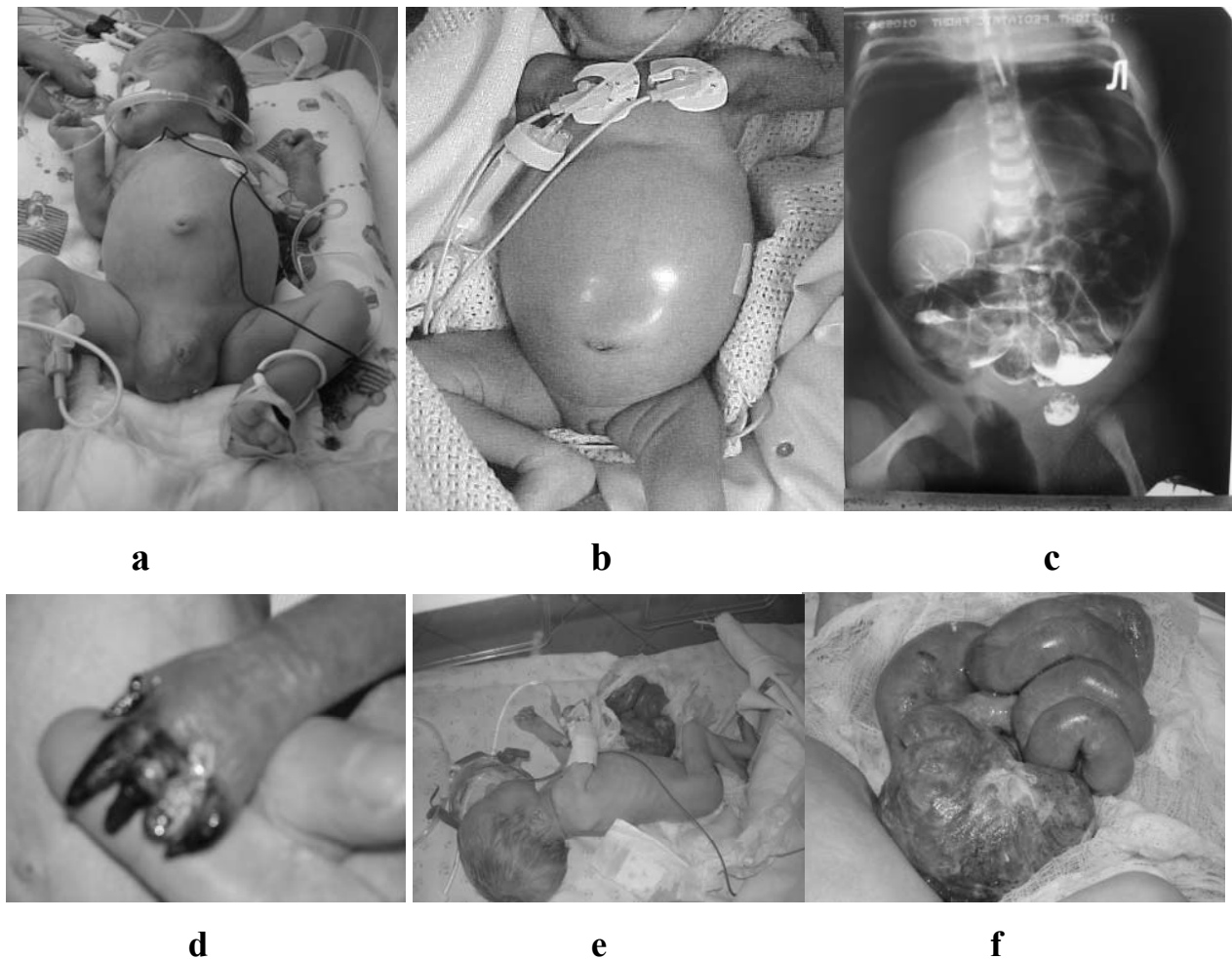
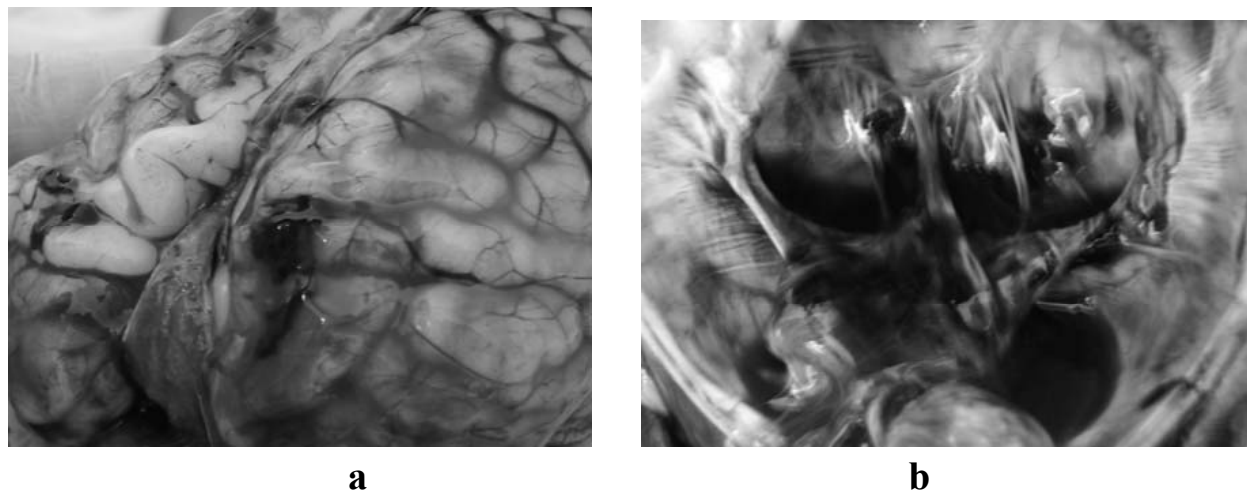


Fig.1. Focare de infecție activă la nou-născuții cu MC (a, b– peritonită, c – enterocolită cu perforație și pneumoperitoneum, d – necroză discirculatorie a degetelor, e, f– gastroschizis infectat)

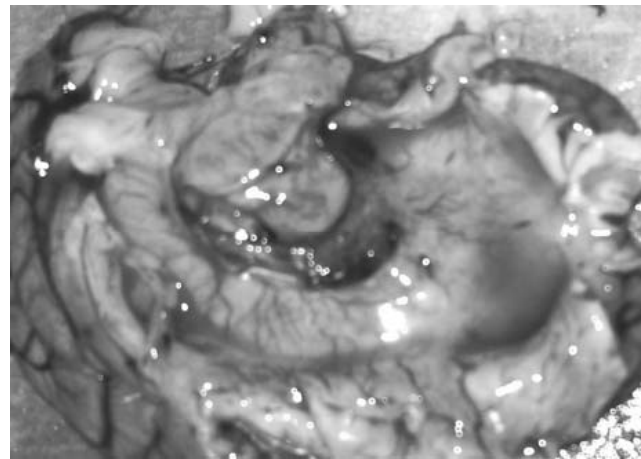
Examenul morfopatologic macroscopic ne-a permis să constatăm că în 48,7% din cazuri nou-născuții cu MC + focare active de infecție + traumă perinatală, care au decedat (operați și neoperați), prezentau modificări encefalice grave: imbibitiție hemoragică,

hemoragii ventriculare, semne de leucomalație și tumefiere a țesutului cerebral, edem cerebral, stază venoasă pronunțată, semne de empiem ventricular pe fundalul procesului septico-piemic generalizat etc. (fig. 2).





c

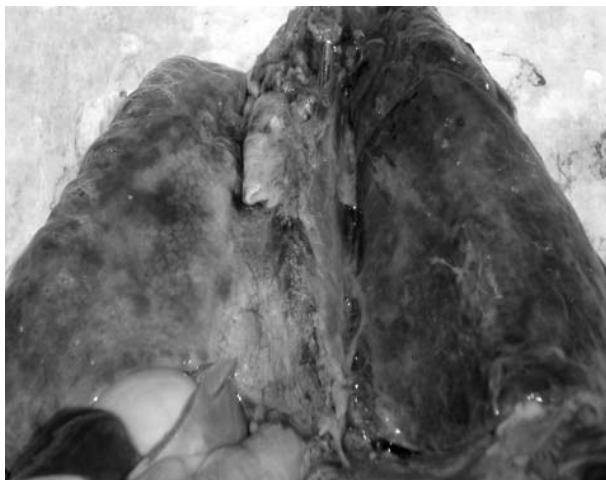


d

Fig. 2. a – semne de stază venoasă pronunțată cu imbiibiții hemoragice multiple parieto-occipitale bilaterale; b – hemoragie ventriculară de gr III-IV și bazală cu semne de proces inflamator; c – semne de leucomalație și tumefiere a țesutului cerebral cu hemoragie în țesutul cerebelar; d – edem cerebral, semne de empiem ventricular pe fundalul procesului septico-piemic generalizat

Nu se exclude că anume acestea au avut o influență decisivă asupra exodului evoluției perioadei postoperatorii. Din cele prezentate devine clar că nou-născuții respectivi au avut de suferit perinatal de hipoxie, asfixie, traumă intranatală, infecție intrauterină etc. Inflamația materno-fetală și infecția perinatală erau frecvent asociate cu nașterea prematură, inflamația reprezentând un mecanism important în disembriogeneza fătului. Frecvența sporită a acestor modificări în perioada precoce a nou-născutului și la prematuri este condiționată de hidrofilia substanței cerebrale

sărace în țesut conjunctiv. Despre starea deosebit de gravă, practic incurabilă a acestor copii, ne vorbește faptul că 86,5% dintre ei prezentau modificări morfologice caracteristice pentru coagulopatia de consum și sindromul CID (coagulare intravenoasă diseminată). Afecțiunile respective ale SNC, îndeosebi cele cu localizare în structurile encefalice bazale, duc la dereglări respiratorii, circulatorii și de deglutiție, care agravează serios perioada intra- și postoperatorie, condiționând aspirația, staza vasculară și dereglările de digestie.



a



b

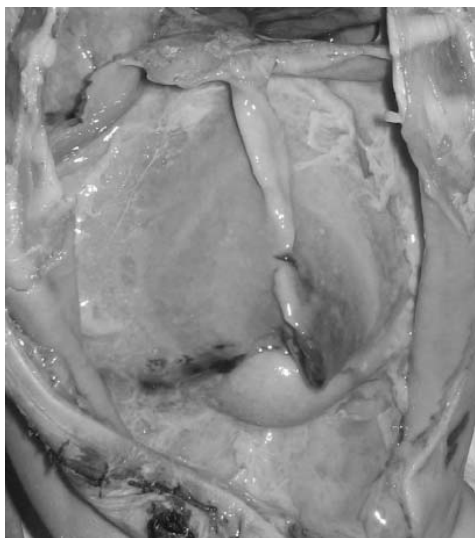
Fig. 3. Focare septico-piemic acute în derulare cu localizare: a – bronhopulmonară (bronhopneumonie bilaterală, distructivă pe dreapta); b – cavitatea peritoneală (peritonită totală purulent-fibrinoasă, proces aderențial difuz)

Generalizarea infecției bacteriene la acești copii se manifestă prin enterocolită ulceronecrotică nespecifică, peritonită totală, pneumonie confluentă și distructivă, care sunt însoțite de tromboză și infarct

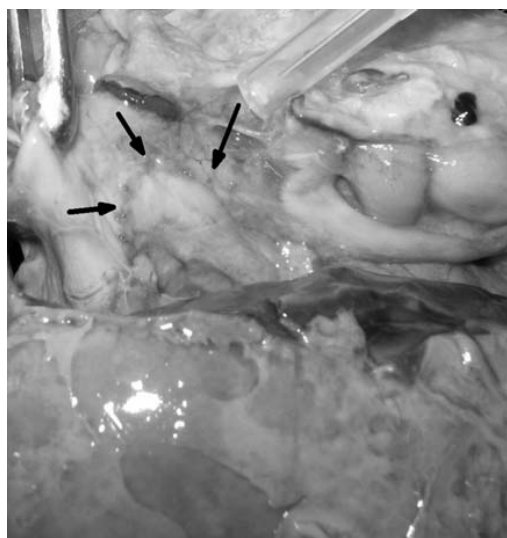
vascular, tromboendocardită, tromboză parietală a venei ombilicale cateterizate, hepatosplenomegalie, nefronecroză (fig. 3).

Desigur că intervenția anestetic-chirurgicală la acești nou-născuți aprofundează starea de hipoxie a țesuturilor, dereglările discirculatorii și dismetabolice, inducând șocul toxico-bacterian cu multiple

focare septico-piemice postoperatorii, prevalente în ultima vreme. Ca rezultat, în unele cazuri decesul este inevitabil, deși intervenția chirurgicală a asigurat înlăturarea obstacolului mecanic (fig. 4).



a



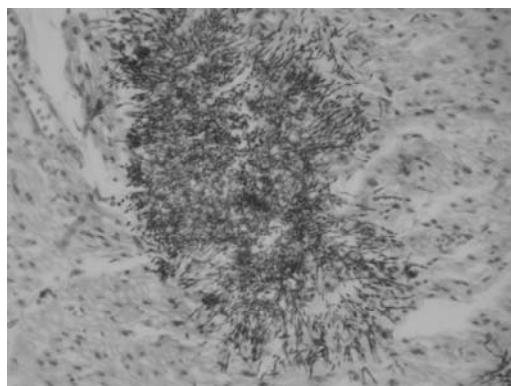
b

Fig. 4. Zona anasomozei duodeno-jejunale la nou-născut cu ocluzie intestinală mecanică congenitală înaltă prin atrezie: a – zona anasomozei din exterior; b – zona anasomozei din interior. Anastomoza consolidată, obstacolul organic lichidat. Decesul condiționat de disganglioză neuronală intestinală (DNI) tip A (totală) și infecție septico-piemică generalizată

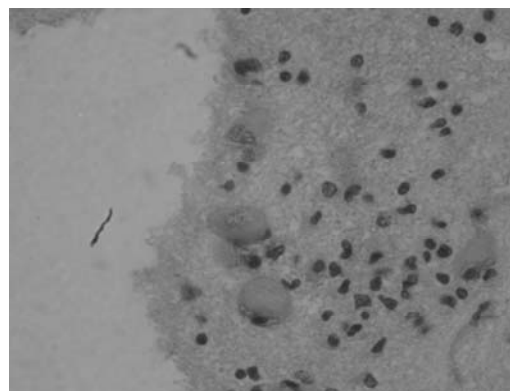
Toate acestea denotă un proces inflamator activ în derulare, care implică toate sistemele de organe. Pe lângă modificările menționate, asupra unui proces inflamator grav indică și miocardita, hepatita, meningita, indurația plămânilor, semne de stază microcirculatorie în segmentele paravertebrale ale plămânilor, însoțite de focare pneumonice, inflamația peretelui intestinal cu elemente de stază venoasă.

Biopsia intraoperatorie și cea necropsică confirmă derularea unui proces inflamator activ în diferite faze de activitate în toate sistemele de organe examinate

ale nou-născuților cu MC + infecție + traumă perinatală. S-a constatat că agenții patogeni bacterieni, virali, fungici și protozoarele lizează țesuturile sistemului nervos central în 59,6% din cazurile examinate. Mai frecvent agentul patogen avea origine bacteriană (84,5% din cazuri). Totodată, într-un număr mai redus de cazuri a fost depistată infecția micotică (25,7%), citomegalovirotică (19,8%), toxoplasmotică (7,8% din cazuri). De menționat asocierea diferitor agenți patogeni și afecțiunilor concomitente ale altor sisteme de organe.



a



b

Fig. 5. Encefalul: a – colonizarea infiltrativă micotică – candida, faza blastomiceli și funghi; b – dereglări de citoarhitectonică, edem, compoziție celulară dezorganizată cu polimorfism celular și metamorfoză citomegalovirotică a neurocitelor. Zona de leucomalacie. Colorație azur-eozină. Obiectivul 20, ocularul 10

Modificările inflamatorii de tip alterativ-productiv cu focare generalizate de necroză au fost depistate în toate organele interne (pulmoni, rinichi, pancreas). Procesul inflamator era mai pronunțat în țesutul pulmonar, inclusiv în alveole, perialveolar și în țesutul

interstițial: colonizare candidomicotică a lumenului alveolar, membrane de hialină, infiltrație limfocitară pe parcursul septurilor interalveolare, exudat lax-seros intraalveolar, prezența meconiului în lumenul alveolar (fig. 6).

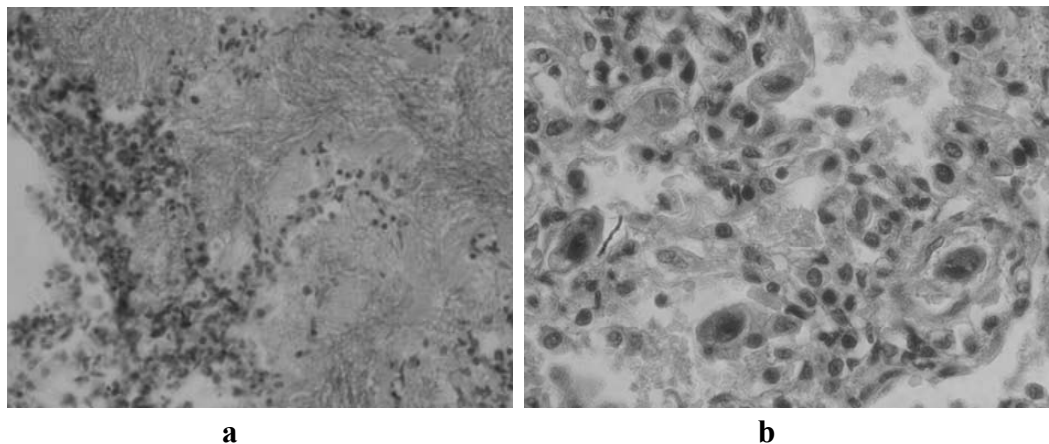


Fig. 6. Pulmon: a – colonizarea fungică candido-micotică a lumenelor alveolare. Membrane de hialină. Ânfiltrație discretă limfocitară pe parcursul septurilor interalveolare. b – infiltrație discretă mononucleară interstițială, metamorfoză citomegalovirotică în zona alveolocitară și a endoteliului vascular. Intraalveolar exudat lax seros. Colorație azur-eozină. Obiectivul 20, ocularul 10

Toate aceste modificări indică asupra caracterului generalizat al afecțiunilor septico-piemice, a căror genază își are începutul în perioada intranatală, pe fundalul căreia s-a asociat infecția nosocomială, deoarece imaturitatea antiinflamatorie, particularitățile de fagocitoză, imperfecțiunea sistemului de coagulare și anticoagulare a sângelui condiționează generalizarea procesului infecțios. Comun pentru grupele respective de bolnavi este riscul vital major, necesitatea intervenției chirurgicale de urgență, morbiditatea și mortalitatea pre- și postoperatorie înaltă. Menționăm că din cauza lipsei efectului clinic, 16,2% din copiii cu ileus postoperator au fost supuși relaparotomiei sau laparotomiei repetate la scurt timp după prima operație.

Observațiile clinice relevă faptul că pacienții respectivi au un substrat favorabil pentru dezvoltarea bronhopneumoniei (45,4%), sindromului pluricarențial cu grad diferit de severitate (68,3%), scurgerii și dehiscentei anastomozei (8,7%), eventrației sau eviscerației (5,4%), dehiscentei plăgii (6,8%). Indiferent de nivelul anatomic al viciului în cauză, anume aceste patologii reprezintă sursa principală a celor mai impredictibile consecințe recent postoperatorii imediate și la distanță. Modificările depistate nu sunt o coincidență ocazională și indică asupra faptului că asocierea MC + infecția + trauma perinatală prezintă un risc avansat pentru asigurarea asistenței anestetico-chirurgicale și viața copilului.

Informația referitoare la specificul spectrului și structurii agenților patogeni depistați în substraturile

biologice investigate, particularitățile imunobiologice de protecție, analiza datelor despre frecvența și structura infecției TORCH la acest contingent de bolnavi sunt reflectate în publicațiile noastre precedente [1, 2, 3, 11].

Concluzii

1. Nou-născuții cu malformații congenitale + infecții + traume perinatale prezintă un contingent de bolnavi cu risc avansat pentru asistență anestetico-chirurgicală, condiționat de dereglările discirculatorii generale și limitrofe, distresul respirator și acțiunea șocogenă a factorilor nocivi concomitenți.

2. Infecția agresivă, rezistentă la preparatele antibacteriene, pe fundalul imunocompetenței congenitale diminuate și acțiunii imunodepresante a factorilor nocivi, condiționează generalizarea procesului septico-piemic, care la rândul său determină exodul letal la 92,6% din numărul copiilor decedați în urma MC.

3. Profilaxia traumei și infecției perinatale, combaterea generalizării procesului septico-piemic prin administrarea antibioticelor din grupul de rezervă în paralel cu fortificarea rezistenței biologice a organismului prin imunizare pasivă, corecția dereglărilor metabolice, hemodinamice și a hipoxiei constituie o rezervă a îmbunătățirii asistenței medico-chirurgicale și exodului postoperator la acest contingent de bolnavi.

Bibliografie

1. Boian G., Marcoci Adriana, Boian V., Rusu Violeta, Vahrameev A., Bacalim M., Danilov Tatiana, Marina Ala, Impactul infecției în morbiditatea și

mortalitatea postoperatorie a nou-născuților operați pentru malformații congenitale, Chișinău, Anale Științifice, Vol. IX, pag. 25-29.

2. Boian G., Roșcin Iu., Camiș E., Boian V., Rolul infecției în geneza morbidității și mortalității postoperatorii la nou-născuți cu malformații congenitale, Buletin de perinatologie, Nr.1, 2005, pag. 44-48.

3. Boian G., Vahrameev A., Bacalim M., Tatiana Danilov, Violeta Rusu, Dereglarea reactivității imunologice la nou-născuți cu malformații congenitale de dezvoltare, Buletin de perinatologie, Nr.3, 2008, pag. 35-38.

4. Chavdhary S. K., Gupta A., Samyh R., Narasimhan K. L., Rao K. L., Management of anorectal malformation in neonates, Indian S. Pediatr 1999 Sep-Oct; 66 (5): 791-8.

5. Edwards, Anthony D., Tan, Susern, Perinatal infections, prematurity and brain injury, Neonatology and perinatology. Current Opinion in Pediatrics. 18(2): 119-124, April 2006.

6. Eurico Camargo Neto, Rosélia Rubin, Jacqueline Schulte, Roberto Giugliani, Newborn screening for congenital infectious diseases, Emerg Infect Dis. Jun 2004. Vol. 10, Issue 6, Pages 1068-1073.

7. Fabris C, Mombrò M, Lio C., Congenital infections caused by TORCH agents, Pediatr Med Chir. Vol. 8, Issue 4, Pages 443-452.

8. Fronkalsrud E.W., Buchmiller TL., Reduction of wound infection in high-risk surgical patients, Am. Surg. 1993 Dec; 59 (12): 838-841.

9. Prisacari V., Rolul diagnosticului bacteriologic în supravegherea infecțiilor septico-purulente nasocomiale, **Materialele simpozionului Sanofi Diagnostics Paster, Chișinău, 1999, p. 39-40.**

10. Rusu Violeta, Vahrameev A., Danilov Tatiana, Boian V., Bacalim M., Marcoci Adriana, **Profilul statutului imunobiologic al nou-născuților operați cu malformații congenitale, Buletin de perinatologie, Nr.3, 2007, pag. 75-77.**

11. Lilia Sinițana, Impactul infecției interaterine asupra sistemului imunologic al fătului și nou-născutului. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei 2(11)2007 p.196-200

12. Гисак С., Земсков А., Тищенко А., Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей, **Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов. Воронеж, 2004, стр. 3-7.**

13. Григович И., Пяттоев Ю., Аникина И., Актуальные вопросы хирургической инфекции у детей, **Материалы Всероссийского симпозиума детских хирургов. Воронеж, 2004, стр. 22.**

14. Красовская Т. В., Баиров В. Г., Немилова Т. К., **Оптимизация диагностических и лечебных программ в хирургии новорожденных, Неотложные состояния у детей (Материалы 6-го конгресса педиатров России). Москва 2000, стр. 11-13.**

Гаврил Боян

СНИЖЕНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНФЕКЦИИ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ТРАВМЫ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ

В данной работе представлены данные клинико-морфологического обследования 164 новорожденных с врожденными аномалиями развития с различной локализацией, которые развивались на фоне внутриутробной инфекции и перинатальной травмы. Полученные результаты указывают на повышенный хирургическо-анестезиологический риск в случае сочетания пороков развития с внутриутробной инфекцией и перинатальной травмой. Агрессивная, резистентная к антибиотикам инфекция на фоне выраженного иммунодефицита и травм ЦНС, вызывает развитие послеоперационных осложнений с летальным исходом, которых можно было бы избежать при профилактике перинатального травматизма и внутриутробной инфекции.

Gavril Boian

REDUCTION OF INFLUENCE OF AN INFECTION AND PERINATAL TRAUMAS ON OCCURRENCE OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AT NEWBORNS WITH CONGENITAL DEVELOPMENTAL ANOMALIES

The analysis of data of the clinico-morphological research of 164 newborns with congenital malformations of various localization which proceeded on a background of a fetal infection and perinatal traumas is presented. It is established, that the combination of congenital malformations to a fetal infection and perinatal trauma represents special risk by way of anesthesiology maintenance and surgical correction. Aggression of an infection, its resistance to antibiotics on a background of the lowered immunobiological protection of an organism and serious traumas of the central nervous system, leads to development of postoperative complications with a lethal outcome which can be prevented by prophylaxis of the perinatal traumas and a fetal infection.

Receptionat 07.06.09

DI V. Petrov nu a prezentat studiul pentru publicare

ARTICOL ORIGINAL



Victoria Sacară¹, Elena Scvortova^{1,2}, Victoria Florea³
**INFLUENȚA GENELOR CICLULUI FOLAT ASUPRA MANIFESTĂRILOR FENOTIPICE ÎN DISTROFIA
MUSCULARĂ DUCHENNE / BECKER**

Centrul de sănătate a reproducerii și genetică medicală¹

(director- prof. universitar; dr.hab.med V. Moșin)

UnASM Universitatea Academiei de Științe a Moldovei²

(rector - prof. universitar; membru-corespondent M.Duca)

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testamițeanu Catedra de genetică moleculară³

(șef catedră – dr.biol., conf.univ. I. Cemortan)

Introducere. Distrofia musculară Duchenne / Becker (DMD/B) este o maladie cu incidența 1 la 3.500 nou-născuți de sex masculin. În ultimii cincisprezece ani studiile au fost focusate asupra studierii expresiei distrofinei (proteina musculară), mutațiilor în gena distrofinei și acțiunea ei asupra procesului miodistrofic [1, 2].

Tabloul clinic al DMD/B este destul de variat. S-a constatat că în urma aceleiași mutații pot fi depistate diferite stări clinice ale pacienților, cu diferit grad de progresie [4].

Analiza delețiilor în gena distrofinei în populația Republicii Moldova a arătat că cel mai des în procesul de deleție este implicat exonul 45 [9], ce duce la deplasarea “fazei de lectură”. Manifestările clinice caracteristice pentru DMD/B se pot observa și în caz de absența deleției exonilor în gena distrofinei. Cauza divergenței clinice nu este elucidată pe deplin.

Ciclul folat e o cascadă enzimatică complexă. Defecte în genele ciclului condiționează scăderea activității enzimelor, ce duce la hiperhomocisteinemie și dereglarea proceselor de metilare în celule [6].

Variantele polimorfe ale genelor MTHFR și MTRR, atribuind diferită importanță funcțională produselor proteice, influențează spectrul larg al schim-

bărilor biochimice în timpul ciclului folat [5].

După părerea multor autori [8], enzimele ciclului folat pot fi examinate ca factor de risc în dezvoltarea diferitor boli.

Ipoteza de lucru. Mutațiile în gene MTHFR, MTRR, MTR duc la insuficiența metioninei ce provoacă dereglarea biosintezei proteinelor, încetinirea creșterii și dezvoltării organismului și dereglări severe funcționale. În baza acestor fenomene poate afirma că polimorfismul genelor ciclului folat MTHFR, MTRR, MTR influențează asupra severității procesului miopatic la bolnavii cu miodistrofia Duchenne/Becker, ca factor modificador.

Materiale și metode. Lucrarea a fost realizată în baza registrului bolnavilor și băncii ADN-ului bolnavilor DMD/B și a inclus 14 de persoane.

Diagnosticul miodistrofiei s-a efectuat în baza anamnezei, analizei genealogice, totalității indicilor clinici. Cercetarea neurologică a fost realizată conform schemei general acceptate cu accent asupra gradului de lezare a mușchilor și de răspândire a procesului. S-au utilizat metodele clinice de cercetare care includ: examinarea neurologică concretă, testele biochimice generale ale sângelui, ECG, EMG și analiza moleculară ADN. Investigațiile bolnavilor s-au

efectuat în condiții de staționar în cadrul secției de neurologie pentru copiii de vârstă tardivă, la Centrul Național Genetic din Republica Moldova.

Rezultate și discuții. Pentru analiza anamnezei

familiei noi am cercetat arborele genealogical fiecărui pacient. Studiul a arătat că la 3 pacienți anamneza familiei e agravată, iar la 11 pacienți – primar depistată (tab. 5).

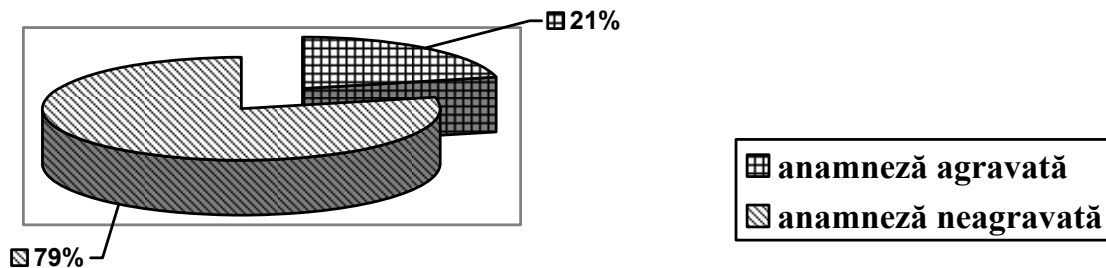


Fig 1. Analiza genealogică

Conform unor investigații anterioare, noi am stabilit gradul gravității distrofiei musculare la fiecare pacient. După gravitatea bolii am obținut următoarele rezultate: gradul 1-2 – era prezent la 4 pacienți (28,6%). Ei aveau forma cea mai ușoară a miodistrofiei. Trebuie să menționăm că 2 din acești pacienți sunt deja maturi (42 și 38 de ani). Gradul

2-3 – s-a constatat la 5 pacienți (35,7%). În cercetarea noastră la acest grad de miodistrofie se referă majoritatea pacienților. De gradul 3-4 – sufereau 3 pacienți (21,4%), și de gradul 4 – 2 pacienți (14,3%). Din ultimul grup făceau parte cei mai gravi pacienți, care nu pot merge. (fig.2)

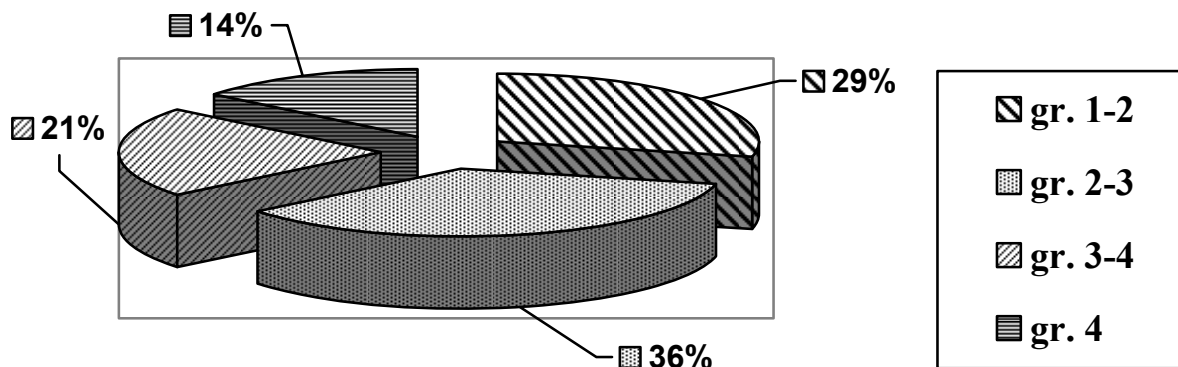


Fig 2. Gradul de gravitate al bolii

Vom observa că printre bolnavi au prevalat cei cu gradul de gravitate al miodistrofiei 2-3 (5 persoane). La acești pacienți proba Gowers era pozitivă, s-a atestat pseudohipertrofia mm.gastrocnemius.

Explorarea delețiilor extinse prin metoda PCR multiplexă a fost efectuată pe 14 mostre ADN ale bolnavilor cu MD (probanzi). La 12 mostre ADN ale bolnavilor cu DMD (85,7% cazuri) au fost depistate deleții cuprinzând de la 1 până la câțiva exoni, iar la 2 mostre (14,3 % cazuri), delețiile lipseau.

Din 14 cazuri de depistare a delețiilor la bolnavii cu miodistrofie Duchenne, în 10 cazuri (71,4%) delețiile erau localizate în extremitatea 3'-distală a genei distrofinei, iar în 2 cazuri (14,3%) delețiile erau localizate în extremitatea 5'-proximală a genei distrofinei. La 2 pacienți deleții n-au fost depistate.

Comparând datele obținute cu cele din literatura mondială, noi am relevat corespondența procentuală a acestora.

Analizând datele proprii, putem trage următoarea concluzie: după raportul procentual de răspândire a delețiilor în sectoarele proximal și distal ale genei distrofinei, datele noastre corespund cu cele din literatura mondială. La pacienții noștri punctul de rupere este situat pe hotarul dintre exonii 44 și 45. Cel mai frecvent în procesul delețional se include exonul 45 – 25,8% cazuri.

Dupa analiza deleției independente în gena distrofinei, noi am făcut o tentativă de prognosticare a gravității evoluției bolii în funcție de tipul deleției mutante. Depistând o anumită deleție, noi determinăm tipul graniței exon-intronice în raport de poziția în codificarea tripletelor și identificăm prezența

sau lipsa deplasării (rupturii) “cadrului de calcul” după <http://www.dmd.nl/>. De asemenea, cunoașterea structurii proteinei distrofina, permite prognozarea evoluției procesului patologic.

Analizând aczurile familiilor cu DMD/B (în total 14 pacienți), noi am obținut următoarele date: 6 din 14 (42,9 %) bolnavi cu DMD/B aveau deleții cu deplasarea cadrului de calcul (out-of-frame deletions), prin urmare, se putea presupune un fenotip grav 6 pacienți din 14 (42,95) bolnavi cu DMD/B aveau deleții ce nu depășeau cadrul de calcul (in-frame deletions), astfel, se putea presupune un fenotip ușor. Dar la 6 bolnavi s-au observat deleții mari, ce cuprindeau câțiva exoni, din care cauză la ei se producea proteină puțin capabilă de a-și realiza funcțiile. Prin urmare, la acești bolnavi se putea prognoza un fenotip grav. La 2 (14,2%) bolnavi cu DMD/B nu s-au depistat deleții.

Manifestarea clinică a delețiilor mici a scos în evidență, în mod neașteptat, o variabilitate înaltă pentru unii și aceiași exoni. De exemplu, 8 bolnavi cu DMD au avut deleții ale exonului 45, însă la ei s-au observat dereglări de diferit grad în mișcare la momentul investigației noastre. La 7 pacienți clinica era gravă, dar la 1 pacient (38 ani) cu deleția exonilor 45-47 clinica era ușoară.

Deleția în exonul 8 – out-of-frame deleție. La acești pacienți se presupunea o clinică grea, însă în cercetarea noastră s-a determinat o evoluție clinică ușoară.

Deleția exonilor 45-47, 44-52, 45-49, 45-48 – in-frame deleții. La acești pacienți noi prognozăm o clinică ușoară. Între timp o parte din ei au prezentat o evoluție malignă a miodistrofiei.

În legătură cu faptul că există o mare divergență între clinica reală și cea presupusă, noi am formulat ipoteza că există și alți factori, care influențează asupra manifestării și dezvoltării procesului miodistrofic. În opinia noastră genele ciclului folat MTHFR, MTRR pot acționa ca factor modificador.

Cercetând polimorfismele MTHFR în poziții alelice (C677T) și (A1298C), noi am stabilit că alela genei MTHFR din poziția C677C era prezentă la 10 (71,5%) pacienți DMD/B. Varianta polimorfă a genei MTHFR C677T a fost determinată la 3 (21,4%) bolnavi DMD/B. În cazul T677T, la fel, nu s-a stabilit o diferență între grupul de control și grupul cercetat. La 1 (7,1%) pacient cu DMD/ B. MTHFR 1298 cu genotipul A1298A a fost depistat la: 6 pacienți cu DMD/B (42,9%).

Varianta alelei A1298C a fost depistată la 5 bolnavi (35,7%). Genotipul C1298C era prezent la 3 (21,4%) bolnavi DMD/B (tab.1, fig.3)

Tabelul 1

Rezultatele incidenței polimorfismului genei MTHFR 677, 1298

Varianta alelică	Cazuri		Varianta alelică	Cazuri	
	n	%		n	%
MTHFR 677			MTHFR 1298		
CC	10	71,5	AA	6	42,9
CT	3	21,4	AC	5	35,7
TT	1	7,1	CC	3	21,4

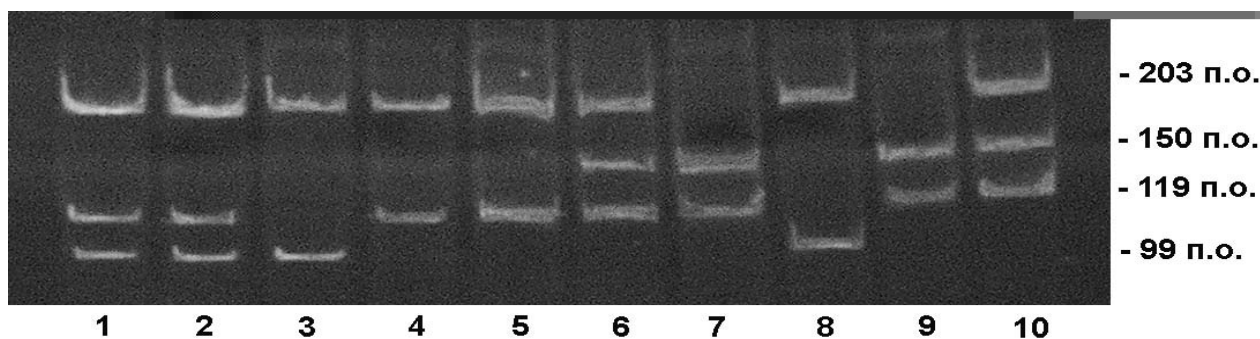


Fig. 3. Electroforegrama 7,5% PAAG: polimorfismul genei C677T și A1298C MTHFR la pacienți cu DMD/B: 1,2 - C677C, 3,8 – C677C, 4,5 – C677C, 6,10-C677T, 7,9 – T677T. 1,2 - A1298C; 3,8 - C1298C; 4,5 - A1298A; 6,10- A1298A; 7,9 - A1298 A.

Tabelul 2

Frecvența polimorfismelor în caz de compound

Varianta alelei	Varianta alelei	Cazuri	
		n	%
MTHFR 677	MTHFR 1298		
CC	AA	3	21,4
CC	AC	4	28,6
CC	CC	3	21,4
CT	AA	2	14,3
CT	AC	1	7,1
CT	CC	0	0,0
TT	AA	1	7,1
TT	AC	0	0,0
TT	CC	0	0,0

În baza rezultatelor obținute a fost efectuată analiza asociativă a ambelor variante alelice ale genei

MTHFR (tab. 2). Cele mai răspândite s-au dovedit a fie variantele C677C A1298A (21,4%), C677C A1298C (28,6%), C677C C1298C (21,4%). Incidența moderată e la următoarele variante: C677T A1298A (14,3%), C677T A1298C (7,1%) și T677T A1298A (7,1%). În cercetarea noastră lipsesc următoarele asociații: C677T C1298C, T677T A1298C și T677T C1298C.

Cercetarea polimorfismului MTRR în poziția 66 (A66A) a arătat: alela A66A prezentă la 1 bolnav cu DMD (7,1%), alela A66G – la 13 bolnavi cu DMD (92,9%), alela G66G – nici la un pacient (tab.3, fig.4).

Tabelul 3

Frecvența polimorfismului A66G al genei MTRR

Varianta alelică	Cazuri	
	n	%
MTRR 66		
AA	1	7,1
AG	13	92,9
GG	-	-

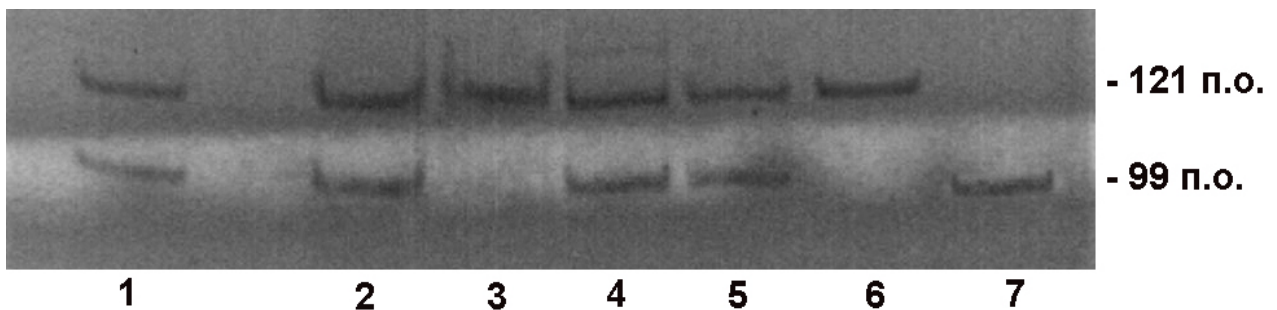


Fig. 4. Electroforegrama 7,5% PAAG: polimorfismul genei A66G MTRR la pacienți cu DMD/B: 1,2,4,5 A66G; 3,6 A66A; 7 – G66G.

În cadrul cercetării pacienții au fost diagnosticați la prezența polimorfismelor în gena MTHFR și în gena MTRR. Datele obținute au fost incluse tabelul care reflectă diagnosticul pacientului, polimorfismul

genelor ciclului folat (MTHFR, MTRR), prezența deleției, nivelul CFC, gradul de progresare al distrofiei musculare. (tab. 4). În baza tabelului putem stabili ușor interconexiunea diagnostic-mutație.

Tabelul 4

№	Diagnosticul	Datele pacienților cercetați					
		MTRR	MTHFR		del	CFC	Gradul
			A66G	C677T			
1	DMD	A/G	C/C	C/C	8	1269	1-2
2	DMD	A/G	C/C	A/A	45 - 48	10490	3-4
3	DMD/B	A/G	T/T	A/A	-	2573	1-2
4	DMD	A/G	C/C	A/C	45	11870	3-4
5	DMD	A/G	C/C	A/C	47	17420	2-3
6	DMD	A/G	C/T	A/A	-	26560	2-3
7	DMD	A/G	C/C	A/A	45	750	3-4
8	DMD	A/G	C/C	A/C	47 - 50	5340	2-3
9	DMD	A/A	C/T	A/A	42-60	7230	4
10	DMD/B	A/G	C/C	C/C	45 - 49	527	1-2
11	DMD	A/G	C/T	A/C	45 - 47	2000	2-3
12	DMD	A/G	C/C	C/C	8	11006	1-2
13	DMD	A/G	C/C	A/C	45	1462	2-3
14	DMD	A/G	C/C	A/A	45 - 47	8900	3-4

În cercetarea efectuată noi am divizat pacienții în 4 grupuri:

1. Pacienții la care noi suspectam clinica ușoară, dar care s-au dovedit a fi destul de gravi. La acest grup se referă 6 pacienți. Un caz aparte a fost cel al unui pacient de 7 ani. El avea deleția exonilor 45-47 (in-frame deleție), în genele ciclului folat el prezenta următoarele haplotipuri: MTHFR C677T, A1298C, MTRR A66G.

2. Pacienții la care noi am suspectat o clinica gravă, dar la simptomatologia era ușoară. Aceștia sunt pacienții 1, 12. Ambii au haplotipul CC în gena MTHFR 1298. Acest polimorfism poate să fie variantă a evoluției. Se poate conchide că anume din această cauză bolnavii cu variatele alelei T677T, C1298C

– au prognostic favorabil.

Unul din ei în vârstă de 10 ani, cu tabloul clinic ușor progresarea lentă este prezentat în figura 5. Are deleția exonului 8 (out-of-frame deleție), polimorfismul genelor MTHFR C677C, C1298C, MTRR A66G

3. În acest grup au fost incluși bolnavii la care s-a presupus o clinică ușoară. Și acești pacienți într-adevăr au o dezvoltare lentă a miodistrofiei. Este vorba de 2 bolnavi, deja maturi (42 și 38 de ani), care pot să meargă de sine stătător. Ei, la fel, ca și pacienții din grupul 2, au haplotipuri rar întâlnite: un pacient are haplotipul T677T, iar altul – C1298C. După datele mondiale acest haplotip (TT) se întâlnește în populație foarte rar (2,9%).



Fig. 5.



Fig. 6.

Pacientul de 38 ani (fig. 6), prezintă o clinică foarte ușoară. El merge și lucrează de sine stătător, având deleția exonilor 45-49 (in-frame deleție) în gena distrofinei și având genotipul C677C și C1298C (variantă rară a polimorfismului) MTHFR genei și A66G, polimorfismul genei MTRR. În aceeași mutație în gena distrofinei proband, purtând compund-heterozigotă alelei C677T și A1298C și heterozigotă A66G polimorfismului genei MTRR, la vârsta de 6 ani avea fenotipul complicat.

4. Pacienții cu out-of-frame deleții la care clinica e gravă. La acest grup se referă 4 pacienți. Evidențiem în mod special pacientul 4 (de 10 ani). Starea lui e foarte gravă, el nu poate merge. La acest copil am depistat următorul haplotip: A66G (MTRR).

Insuficiența metioninei duce la dezechilibrarea biosintezei proteinelor, încetinire a creșterii și dezvoltării organismului și tulburări funcționale grave. Unele din cauzele insuficienței metioninei sunt: polimorfismul genei metiltetrahidrofolatreductaza (MTHFR), care duce la micșorarea activității fermentului cu circa 35-60%. Metiltetrahidrofolatreductaza (MTHFR) este fermentul ce catalizează sinteza acidului indispensabil metioninei și apoi – S-adenozilmetionina, care joacă rolul principal în procesul metilării ADN. A fost descoperită o mutație a genei care duce la scăderea activității MTHFR în caz de înlocuire citozinei cu timidină în poziția C677T. Această dezechilibrare ereditară se soldează cu hiperhomocisteinemie în combinație cu insuficiența producției metioninei.

O altă variantă a polimorfizmului genei MTHFR este înlocuirea nucleotidei adenina (A) cu citozina în poziția 1298. Aceasta duce la înlocuirea restului glutaminei cu restul alaninei în domeniul regulator al fermentului. Fenomenul dat se însoțește cu diminuarea activității nepronunțată. Persoanele care sunt compaund-heterozigote după allelele 677T și 1298C conform cercetărilor au o reducere a activității fermentului de 40-50% și profilul lor biochimic este asemănător cu profilul purtătorilor homozigoți ai alelei 677T [7] După datele noastre, compaundul heterozigot se observă la pacienții din grupul 1 la care, după teoria „fazei de lectură”, noi presupunem manifestări clinice ușoare, dar la ei se observă evoluția malignă a miodistrofiei.

Remetilare a homocisteinei în metionină catalizează enzima citoplasmatică metionin-sintaza (MTR). Pentru activitatea acestei enzime e nevoie de metilcobalamina, derivatul vit. B12. Fermentul MTR asigură transformare a homocisteinei în metionină grație reacției în care metilcobalamina joacă rolul purtătorului intermediar al grupei metile. În același timp are loc oxidarea cobalaminei, enzima MTR trece în starea neactivă. Restabilire a funcției enzimei poate să se producă în timpul reacției de metilare cu participare a fermentului metionin-sintetaza-reductaza (MTRR). În această gena sunt descrise diferite mutații și șirul variantelor polimorfe. Polimorfismul A66G (p11e22Met) reduce activitatea fermentului MTRR de 4 ori [3]. Reieșind din datele obținute, noi am constatat că la 93% din bolnavii cu DMD/B se depistează starea heterozigotă a genei MTRR, ceea ce poate influența procesul miopatic.

Concluzii:

1. S-a estimat frecvența de apariție a diverselor variante alelice ale genei MTHFR la pacienții cu DMD/B. Frecvența de apariție a polimorfismului C677T în gena MTHFR constituie 21,4%. Mutația C677T duce la micșorarea activității metilentetrahidrofolatreductazei cu 35-60% și respectiv la scăderea cantității de metionină - ceea ce influențează procesul miopatic.

2. Analiza polimorfismului genei MTRR a depistat prevalarea variantei A66G la bolnavii cu DMD/B (92,9 %), ceea ce duce la diminuarea de 4 ori a activității acestei enzime la bolnavii cu DMD/B. Și, în consecință, se suprimă activitatea MTR, ca urmare nu are loc transformarea homocisteinei în metionină.

3. La bolnavii cu deleții în gena distrofinei fără deplasarea cadrului de calcul (in-frame deleții) în combinație cu starea heterozigotă după genele MTHFR, MTRR în locul tabloului clinic ușor se observă tabloul clinic grav.

4. La bolnavii cu clinica ușoară a fost depistat po-

limorfismul genelor ciclului folat, care rar se întâlnește în populație (T677T, C1298C).

Bibliografie

1. Ahn A.H., Kunkel L.M. // The structural and functional diversity of dystrophin *Nature Genet*, 1993.-Vol.3.-P.283-291.

2. Baumbach L.L., Chamberlain J.S., Ward P.A., Farwell N.J. // Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology*, 1989 - Vol.39.-P.465-474.

3. Bosco, P.; Gueant-Rodriguez, R. M.; Anello, G.; Barone, C.; Namour, F.; Caraci, F.; Romano, A.; Romano, C.; Gueant, J. L. // Methionine synthase (MTR) 2756 (A-G) polymorphism, double heterozygosity methionine synthase 2756 AG/methionine synthase reductase (MTRR) A66G, and elevated homocysteinemia are 3 risk factors for having a child with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 121A, 2003 - P. 219-224.

4. F Muntoni, P Gobbi, C Sewry, T Sherratt, J Taylor, S K Sandhu, S Abbs, R Roberts, S V Hodgson and M Bobrow. // Deletions in the 5' region of dystrophin and resulting phenotypes // *Journal of Medical Genetics*, 1994 - 31: P. 843-847;

5. Klerk M et al. // MTHFR 677C-T polymorphism and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2002. – 288 p.

6. Mattson M.P., Shea T.B. // Folate and homocysteine metabolism in neural plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci*, 2003 - 26: P.137-146.

7. Спиридонова М.Г. и др. // *Генетика*, Т.40, №5, 2004 – С.704 – 708

8. Щелкунов С.Н. // *Генетическая инженерия*, 2004 – 49 с.

9. Сакарэ В.К. // Молекулярно-генетические особенности миодистрофии Дюшенна/Беккера в Республике Молдова., Россия, Москва, *Генетика*, 2008, том 44, №10, С.1404-1409

Виктория Сакара, Елена Скворцова, Виктория Флоря
**ВЛИЯНИЕ ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА НА
ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ
МИОДИСТРОФИИ ДЮШЕНА/БЕККЕРА**

Определена частота встречаемости различных аллельных вариантов гена MTHFR у пациентов с МДД/Б. Для аллельного варианта MTHFR C677T у пациентов с МДД/Б она составила 21,4%. По проведенным исследованиям [5] известно, что мутация C677T ведёт к снижению активности метilentетрагидроfolат редуктазы на 35-60%, и, как следствие, снижению уровня метионина, что может влиять на миопатический процесс. Ана-

лиз полиморфизма гена MTRR у больных МДД/Б выявил преобладание аллельного варианта A66G (92,9 %), что ведет к 4-х кратному снижению активности данного фермента.

При проведении исследования установлено что, у больных с делециями в гене дистрофина без сдвига рамки считывания в комбинации с гетерозиготным состоянием генов MTHFR, MTRR наблюдается тяжёлое течение заболевания.

Victoria Sacara, Elena Scvortova, Victoria Florea

INFLUENCE OF GENES OF FOLATE CYCLE ON THE PHENOTYPIC EVENTS OF MUSCULAR DYSTROPHY DUCHENNE / BECKER

During this investigation was estimated frequency of different allelic variants of MTHFR gene in patients with DMD/B. Occurrence for MTHFR

C677T allelic variant in patients with DMD/B was 21.4%. Conform literature [5] C677T mutation leads to a decrease in activity of methylenetetrahydrofolate reductase at 35-60%, and, consequently, lead to reduced level of methionine, which affects the miopathic process.

Analys of MTRR gene polymorphism variant in patients with DMD/B revealed the predominance of A66G allelic (92,9%), which leads to 4-times lower activity of this enzyme.

Was set that in patients with deletion in dystrophin gene with in-frame deletion in combination with heterozygous state of MTHFR, MTRR genes is observed sever clinical picture.

Recepționat 10.05.09

© Svetlana Șciuca, Ianoș Adam, Rodica Selevestru, Violeta Japaleu

Svetlana Șciuca, Ianoș Adam, Rodica Selevestru, Violeta Japaleu
**ROLUL PATOGENIC AL UNOR FACTORI ETIOLOGICI
ÎN ASTMUL PEDIATRIC**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra Pediatrie Rezidențiat și SC; IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului; Centrul de Sănătate Durlăști

Cuvinte cheie: astm, copil, atopie, reflux

Actualitatea problemei: Întreaga lume este alarmată de tendința în creștere a cazurilor de boli alergice cu prevalență la copii, inclusiv de acutizarea problemei astmului bronșic pediatric. Această epidemie alergică implică unele aspecte contradictorii, care cer rezolvare în timp. Un aspect neelucidat rămâne a fi etiologia multifactorială a astmului bronșic la copii. Actualmente multiple studii internaționale au ca obiect de studiu asocierea astmului bronșic cu refluxului gastroesofagian patologic (RGEP), care poate fi considerat un factor de risc la copiii cu astm. RGEP la copii, conform diferitor autori, se întâlnește în 8,7-49% cazuri [13]. Asocierea RGEP la copiii cu astm bronșic în literatura de specialitate este relatată de la 7 până la 65% cazuri [1, 7, 11].

Relația dintre astm și refluxul gastroesofagian este complexă, totodată refluxul poate contribui la apariția astmului, iar astmul bronșic poate favoriza persistența refluxului. Cele mai frecvente ipoteze privind mecanismele influenței refluxului gastroesofagian în evoluția astmului bronșic sunt reflexul endobronșic prin ramurile *n. vagus*, mecanismele

de inflamație neurogenă cu participarea kininelor și fenomenele de microaspirație în arborele bronșic a conținutului gastroesofagian [6]. Este cunoscut faptul că microaspirația conținutului gastric acid contribuie la dezvoltarea inflamației mucoasei bronșice, care favorizează hiperreactivitatea bronșică excesivă [3]. Unii savanți pledează pentru mecanismele vagale aferente din mucoasa esofagului, care în mod reflex prin majorarea reactivității bronșice induc accese de *wheezing* la copiii cu astm bronșic [2].

Totuși în unele lucrări autorii neagă rolul RGEP în astmul pediatric este negativ. Astfel, noțiunea de „astm indus de reflux” unii savanți o menționează ca incompetentă [9]. Studiarea factorilor de risc în anamnezic copiii cu RGEP relevă în 72,5% cazuri prezența afecțiunilor perinatale, un anamnezic alergologic împovărat la 49,6%, alimentație artificială timpurie în 37,4% [12]. Alte relatări din literatura de specialitate constată la copiii cu astm bronșic non atopice un anamnezic familial negativ la maladii alergice, dar se evidențiază bronșitele frecvente la părinți și rude. La acești copii sunt prezente manifestări ale diatezei exsudative în 33,7% cazuri [10]. Printre

factorii mediului ambiant care pot favoriza apariția sindromului bronhoobstructiv la copil, un rol aparte îi revine mediului ecologic nefavorabil, inclusiv fumatul pasiv în cadrul familiei [8].

Conform estimărilor unor savanți în baza unei analize ample a studiilor științifice, în care este evaluată interconexiunea acestor maladii, au fost trase câteva concluzii: nu este demonstrată cert relația cauză-efect la asocierea astmului bronșic cu refluxul gastroesofagian; la pacienții cu astm este mai frecvent depistat RGE ca în populația generală; de asemenea, tratamentul refluxului ameliorează simptomele digestive și uneori contribuie la reducerea volumului medicației antiastmatice [4].

Scopul studiului este estimarea patogenică a unor factori de risc și statusului atopic la copiii cu astm bronșic solitar și în comorbiditate cu refluxul gastroesofagian patologic.

Materiale și metode. În secția de pneumologie a IMSP ICȘ OSMC au fost investigați 55 de copii (5-10 ani) cu diagnosticul de astm bronșic. Studiul a preconizat crearea a două loturi de studiu: lotul de bază, format din 24 de copii (11 băieți, 13 fete), l-au constituit copiii cu astm bronșic cu grad diferit de severitate asociat RGE și lotul martor din 31 de copii (17 băieți, 14 fete) cu astm bronșic, care nu au prezentat semne clinice pentru patologia tractului gastrointestinal superior. În lotul de bază astm intermitent au avut 2 copii (8,3% cazuri), astm bronșic persistent ușor - 7 copii (29,2% cazuri), astm bronșic persistent moderat - 12 copii (50% cazuri) și 3 copii cu astm sever (12,56% cazuri). Repartizarea copiilor din lotul de control conform gradului de severitate: astm intermitent au avut 7 copii (22,6% cazuri), astm bronșic persistent ușor - 9 copii (29% cazuri), astm bronșic persistent moderat - 13 copii (41,9% cazuri) și 2 copii cu astm sever (6,5% cazuri). Valorile medii ale vârstei copiilor erau de $7,4 \pm 0,6$ ani pentru lotul de bază și $7,9 \pm 0,8$ ani ($P > 0,05$) pentru copiii lotului de control. Colectarea datelor anamnestice (antecedente alergice personale, anamneșticul familial pentru maladii alergice) au permis evaluarea factorilor de risc și cauzali pentru copiii cu astm bronșic.

Pentru evidențierea fenotipului atopic, au fost realizate investigații imunologice cu determinarea IgE totale prin metoda imunoenzimatică cu teste-sisteme «ИФА-БЕСТ», Rusia și cu determinarea complexelor imunocirculante prin metoda de precipitare în sol. de 3,5% cu polietilenglicol.

Pentru evidențierea esofagitei de reflux ca marker indirect al RGE s-a efectuat examenul endoscopic al tractului digestiv superior cu endoscop model Olympus Q10. La acești copii s-a efectuat în prealabil o premedicație cu anestezie ulterioară a mucoasei orofaringiene cu spray Lydocaini 10%. În lotul

de copii cu astm bronșic selectați pentru investigații endoscopice examenul a inclus evaluarea anterioară complexului de simptome clinice caracteristice refluxului gastroesofagian.

Analiza statistică a rezultatelor a fost exprimată ca media deviațiilor standarde. Valorile statistice au fost comparate apreciind criteriul *t Students*.

Rezultate și discuții. Existența multiplelor divergențe în abordarea rolului refluxului gastroesofagian patologic în evoluția astmului pediatric a impus efectuarea studiului cu estimarea antecedentelor atopice și aprecierea dereglărilor imunopatologice prin determinarea concentrației IgE totale, care este markerul biologic al atopiei. Estimarea factorilor de risc predispozanți (astm, dermatite alergice, polinoze respiratorii la rude de gradul 1-2 linie) a demonstrat prezența acestor riscuri familiale în jumătate din cazuri (12 copii) pentru copiii lotului de bază cu astm bronșic asociat RGE și în 54,8% cazuri (17 copii) în lotul de control (fig.1). Studiul clinic detaliat a constatat că în lotul copiilor fără reflux gastroesofagian fetele manifestă antecedente familiale pozitive de 1,8 ori mai frecvent ca băieții. În lotul de bază acest raport era de 1:1. Maladii alergice întâlnite la mai multe rude au fost prezente de 1,6 ori mai des în lotul copiilor cu astm solitar. Rudele de gradul I transmit caractere predispozante copiilor în 25% cazuri pentru copiii ambelor loturi. Pe linia mamei, care este un predictor al atopiei mai important la copiii lotului de control, caracterele predispozante au fost transmise în 87,5% și în 83,3% cazuri pentru lotul de bază. În figura 1 este prezentată estimarea grafică a factorilor favorizanți, ca maladiile de fond, prezența reacțiilor alergice la copii manifestate prin dermatită la diferiți alergeni, printre care alimentari și medicamentoși, prezența maladiilor concomitente (rinita recidivantă și vegetațiile adenoide). În studiul de față maladiile concomitente ale organelor ORL prevalau la copiii cu astm asociat RGE. Astfel, rinita recidivantă era prezentă de 1,2 ori, iar vegetațiile adenoide de 1,3 ori mai frecvent comparativ cu copiii lotului de control. Unul din factorii ce ar contribui la prezența frecventă a afecțiunilor la nivelul organelor ORL în lotul de bază este expresia manifestărilor extradigestive în cadrul RGE.

Stările de fond, ca diateza alergică, rahitismul, anemiile deficitare, au fost semnalate la mai mult de 3/4 din cazuri la ambele loturi de copii cu o prevalare ne semnificativă ($p > 0,05$) la copiii din lotul de control ($93,5 \pm 4,4\%$), comparativ cu copiii lotului de bază $83,3 \pm 7,6\%$. Aprecierea selectivă a diferitor nosologii în loturile copiilor a evidențiat o morbiditate sporită suportată de copiii ce nu manifestau simptome patologice pozitivă pentru patologia tractului gastrointestinal (fig.2).

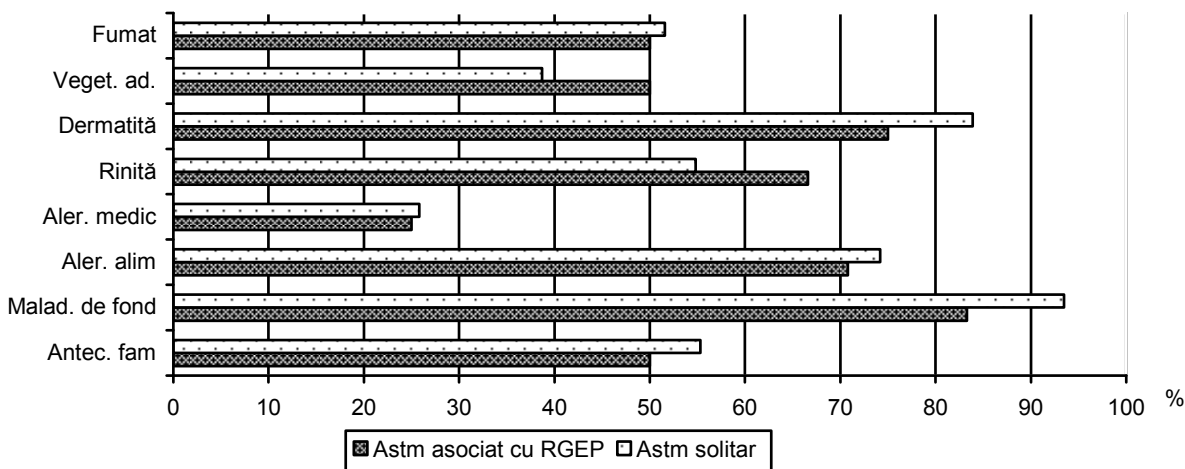


Fig. 1 Estimarea factorilor de risc la copiii cu astm și RGEF

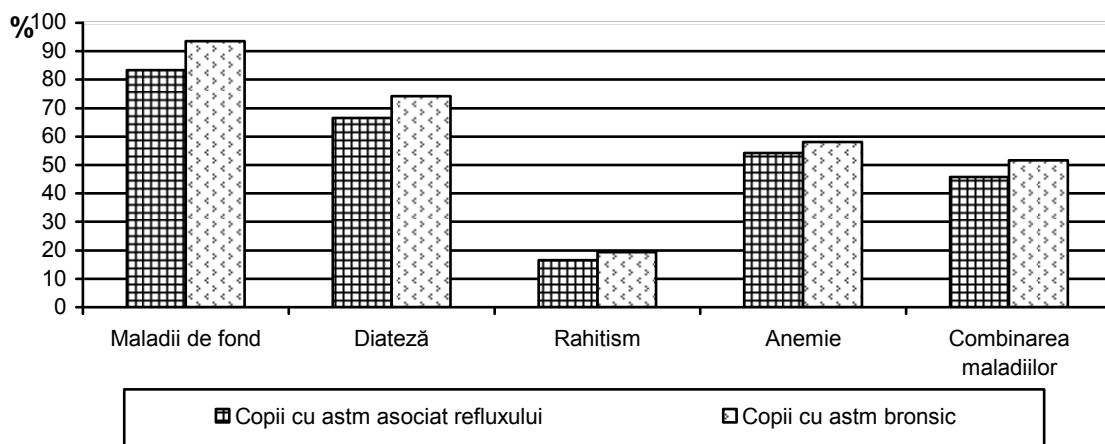


Fig. 2 Prezența maladiilor de fond la copiii cu astm bronșic

Alergia alimentară este raportată la mai mult de 70% cazuri cu o predominare ne semnificativă ($p > 0,05$) la copiii cu astm solitar. Probabil, sensibilizarea la alergenii alimentari este într-o relație directă cu durata scurtă a alimentației naturale la acești copii. 77,4% copii din lotul de control cu astm solitar au fost alimentați natural mai puțin de 6 luni și doar o jumătate din copiii lotului de bază. Luând în considerare consecutivitatea prezenței multiplilor factori de risc la acești copii, agravarea în timp a sensibilizării alergice este estimată prin debutul până la 3 ani a manifestărilor bronhoobstructive cu predominare de 1,2 ori mai frecvent la copiii cu astm asociat RGEF (85,7%), comparativ cu copiii lotului de control (74,2% cazuri). Prezența alergiei medicamentoase nu exclude fondul atopic la acești copii. Alergia medicamentoasă la vitaminele grupei B, antibiotice, remedii aplicative, sinapisme este estimată la $\frac{1}{4}$ de copii din ambele loturi.

Morbiditatea personală agravată prin maladiile concomitente, ca dermatita alergică, care decurge conform mecanismelor comune imunopatologice cu

ale astmului și susține persistența inflamației în arborele bronșic, este întâlnită cu o frecvență de peste 75% cazuri pentru ambele loturi cu mici diferențe de grup (fig.1). Factorii predispozanți și favorizanți cu impact negativ asupra evoluției astmului sunt suplimentați de influența negativă a fumatului pasiv la acești copii. Părinții copiilor cu astm bronșic solitar fumează în 51,6% cazuri, și la o 1/2 de copii ai lotului de bază.

Conform investigațiilor paraclinice cu aprecierea concentrației IgE totale, fondul atopic era mai exprimat în lotul de control. La acești copii concentrația medie a IgE totale a fost de $326,7 \pm 59,6$ ME/ml, pe când în lotul copiilor cu RGEF, de $230,7 \pm 58,1$ ME/ml ($p > 0,05$). Aprecierea concentrației de IgE totale a evidențiat că la băieții cu astm bronșic nivelul mediu al IgE totale este semnificativ mai mare ($414,2 \pm 99,8$ ME/ml) în comparație cu $239 \pm 68,7$ ME/ml la fete, ($p < 0,001$). Această tendință este inversă cu diferența ne semnificativă ($p > 0,05$) în lotul copiilor cu astm bronșic asociat cu RGEF ($208 \pm 85,3$ ME/ml la băieți și $256,2 \pm 81,8$ ME/ml la fete). Hiperimunoglobuline-

mie E ($370,1 \pm 62,6$ ME/ml) au avut 74,2% copii din lotul de control cu variații de la 34,2 ME/ml până la 968,9 ME/ml, iar la copiii cu astm asociat RGEP – 70,8% și valorile medii ale IgE totale mai micșorate $318,2 \pm 67,7$ ME/ml ($p > 0,05$) cu variațiile de la 34,7 ME/ml până la 919,7 ME/ml (fig. 3, 4). Deci, în lotul copiilor cu astm asociat RGEP aprecierea la 33,3%

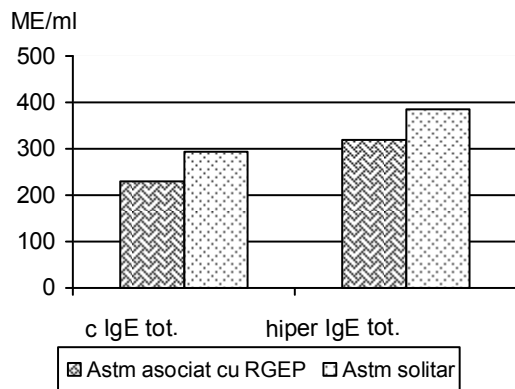


Fig.3 Concentrația medie a IgE totale

Deregările alergo-imunologice erau prezente la peste 85% copii din ambele loturi, fiind exprimate prin nivel crescut al CIC ($97,5 \pm 8,9$ UDO) cu variațiile de la 66 UDO până la 228 UDO pentru copiii lotului control și $91,9 \pm 8,6$ UDO cu variațiile de la

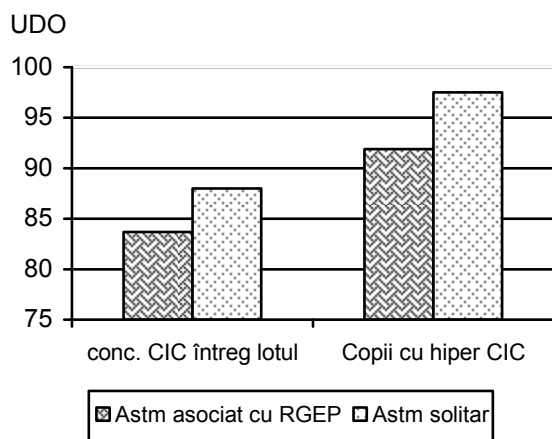


Fig.5 Concentrația medie a CIC

Eozinofilele se implică în reacțiile alergice prin fagocitarea complexelor antigen-anticorp și eliberarea histaminei din bazofile în inflamația alergică. La copiii din studiu concentrația eozinofilelor în formula leucocitară la lotul de bază este $4 \pm 0,6\%$ (eozinofilie – 33,3% cazuri) comparativ cu $3,4 \pm 0,4\%$ (eozinofilie – 7,7% cazuri) la copiii lotului control.

În literatura de specialitate se relatează asocierea RGEP mai frecvent în formele severe ale astmului bronșic la copii. În studiul nostru s-a urmărit selecta-

copii a valorilor IgE totale în limitele normei, fără un fond atopic relevant poate fi explicată prin includerea altor mecanisme patogenice în declanșarea acceselor de astm bronșic [4-6].

Prezența deregărilor în sistemul imun al complementului denotă aprecierea valorilor medii crescute ale CIC, care la copiii sănătoși e dificil a fi urmărite.

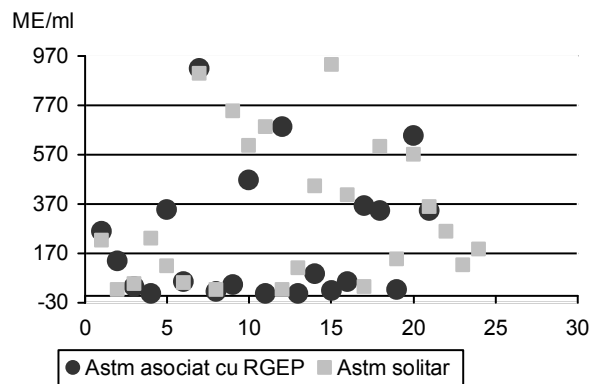


Fig.4 Reprezentarea grafică a valorilor la copiii cu astm bronșic individuale ale IgE totale în astmul pediatric

45 UDO până la 174 UDO la copiii lotului de bază, ($p > 0,05$). Valorile medii ale CIC pentru întreg lotul copiilor cu astm bronșic asociat RGEP sunt $83,7 \pm 8,5$ UDO, iar pentru copiii lotului de control cu o creștere neînsemnată- $88 \pm 9,2$ UDO (fig. 5, 6).

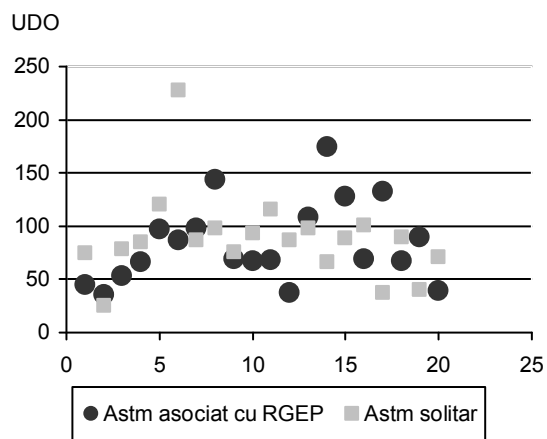


Fig.6 Reprezentarea grafică a valorilor în loturile de copii cu astm individuale ale CIC la copiii din studiu

rea a două loturi relativ identice conform severității astmului bronșic pentru a aprecia interacțiunea acestor maladii. Inflamația cronică la copiii cu astm bronșic se poate datora unor mecanisme imunopatologice reaginice (sinteza crescută a IgE totale, mecanisme adjuvante de sinteză a IgE specifice), fenomene de stimulare a inflamației la răspunsul alergenului și mecanismelor excitante directe ale factorilor externi, inclusiv RGEP [5]. Constatarea unui fond atopic mai puțin exprimat la copiii cu astm bronșic asociat RGEP

din studiul nostru, poate fi explicată prin implicarea mecanismelor excitante cronice provocate de prezența comorbidității prin reflux gastroesofagian patologic. Acest mecanism etiopatogenic lipsește la copiii cu astm bronșic solitar, care este realizat preponderent de fenomene reaginice IgE mai exprimate.

Concluzii

1. Maladiile de fond, alergiile alimentare, dermatita alergică constituie un factor de risc în dezvoltarea astmului bronșic la mai mult de 2/3 copii cu astm bronșic.

2. Prezența maladiilor de fond este estimată mai frecvent la copiii cu astm solitar.

3. La copiii cu astm bronșic asociat RGEF patologia ORL (vegetații adenoide, rinite recurente) este relatată mai frecvent și poate fi o expresie a manifestărilor extradigestive caracteristice RGEF și condiționate de excitația cronică a refluatului gastroesofagian.

4. Hiperimunoglobulinemia E totală caracterizează implicarea patogenă a mecanismelor reaginice în astmul bronșic solitar cu o expresie mai redusă în astmul asociat cu RGEF, dezvoltarea căruia include mecanisme patologice suplimentare.

5. Lipsa hiperIgE serice la 1/3 din numărul de copii cu astm asociat RGEF, explică implicarea altor mecanisme patologice, determinate de microaspirații din refluxul gastroesofagian pentru inițierea și menținerea astmului bronșic la acești copii.

Bibliografie

1. **Harding S.M., Richter J.E.**, Gastroesophageal reflux disease and asthma. *Semin Gastrointest Dis.* 1992. Vol.3. 139-150

2. **Jain A., Patwari A.K., Bajaj P., Kashyap R., Anand V.K.**, Association of gastroesophageal reflux disease in young children with persistent respiratory symptoms // *J. Trop. Pediatr.*, 2002; 48(1):39-42

3. **Juchet A., Bremont F., Dutau G., Olives J.P.**, Chronic cough and gastroesophageal reflux in children // *Arch.Pediatr.*, 2001. Vol.8. Suppl. 3:629-634

4. **Mathew J.L., Singh M., Mittai S.C.**, Gastroesophageal reflux and bronchial asthma: current status and future directions. *Postgraduate Méd. J.*, 2004. 80:701-705

5. **Patton L., Lopez M.**, Effects of air pollutants on the allergic response. *Allergy and Asthma Proc.* 2002; 23 (1): 9-14.

6. **Waswska-Krolikowska K., Toporowska-Kowalska E., Krogulska A.**, Asthma and gastroesophageal reflux in children. *Med. Sci. Monit.* 2002. 8(3) 64-71

7. **Бельмера С.В., Хавкина А.И.**, Гастроэнтерология детского возраста. // Практическое руководство по детским болезням,

под ред. Коколиной В.Ф., Румянцева А.Г. М: Медпрактика, 2003. 55с.

8. **Зайцева О.В.**, Бронхообструктивный синдром у детей. *Педиатрия*, 2005. №4. с.95-104

9. **Каган Ю.М., Сорокина Е.Л., Мизерницкий Ю.Л., Розина Н.Н., Жихарева Н.С., Хавкин А.И.**, Гастроэзофагиальная рефлюксная болезнь и бронхиальная астма // Пульмонология детского возраста: проблемы и решения Москва. 2005. 252:165-169

10. **Котлуков В.К., Бычков В.А.** Упорно рецидивирующая обструкция бронхов у часто болеющих детей раннего возраста без атопии. *Педиатрия*, 2006. №5, с.42-47

11. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3-е изд., испр. и доп. – М. Атмосфера. 2008. 108:42

12. **Приворотский В.Ф.**, Гетерогенность гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Автореф. Дисс. Докт. мед. наук. СПб. 2006. 43

13. **Щербаков П.Л.**, Поражения верхних отделов пищеварительного тракта у детей (клинико-эндоскопические исследования) – Дисс... докт.мед наук. – М. 1997. 275с.

Svetlana Şciuca, Ianoş Adam, Rodica Selevestru,
Violeta Japaleu

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

Представлено рандомизированное ретроспективное исследование 31 ребёнка с бронхиальной астмой и 24 детей с астмой ассоциированной с гастро-эзофагиальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Представлена роль различных факторов риска в патогенезе бронхиальной астмы ассоциированной с ГЭРБ. Результаты исследования детей с бронхиальной астмой, относительно равноценные по степени тяжести, показали преобладание атопических проявлений в группе без ГЭРБ, что предполагает включение других патогенетических механизмов в поддержании бронхообструктивного синдрома.

Svetlana Şciuca, Ianoş Adam, Rodica Selevestru,
Violeta Japaleu

PATHOGENIC ROLE OF SOME ETIOLOGICAL FACTORS IN PEDIATRIC ASTHMA

A randomized clinical study was carried out in two groups, in each being included 31 children with solitary bronchial asthma and 24 cases of asthma associated with pathological gastroesophageal reflux. Predisposing and favoring risk factors have been estimated for appreciating their pathogenic impact

on evolution of solitary and associated with GERD bronchial asthma. Study of the lots of children with the relative same degree of gravity, with prevalence of atopic background in the lot of children with solitary

bronchial asthma presumes including other pathogenic mechanisms, including those triggered by the gastro-esophageal reflux in initiating and maintaining bronchial hyper reactivity in these children.

Recepționat 28.05.09

© Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

Lilia Romanciuc', Ninel Revenco"

VARIABILITATEA RITMULUI CARDIAC LA PACIENȚII CU PROLAPS DE VALVĂ MITRALĂ ȘI DISPLAZII DE ȚESUT CONJUNCTIV

'IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului

(director-dr.hab. șt. med., profesor – cercetător Ludmila Ețco)

"Catedra Pediatrie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”

'Curs Pediatrie, Semiologie și Puiericultură, USMF „Nicolae Testemițanu”

Întroducere. Prolapsul de valvă mitrală (PVM) în conformitate cu cerințele Ghidului Practic este definit ca deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atricul stâng la o distanță de 2,0 mm sau mai mult, vizualizată prin imagine parasternală, axă lungă. PVM este o entitate clinică cu sau fără îngroșarea valvei mitrale în asociere cu sau în lipsa regurgitației mitrale [1]. Incidența PVM la copii variază de la 2% la 16% și depinde de metoda de depistare (auscultația, fonocardiografie, ecocardiografie) [2,5]. PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă de 7-15 ani, în vârstă până la 10 ani se întâlnește în proporții egale la băieții și fetițele. La copii cu vârsta mai mare de 10 ani se depistează mai frecvent la fetițele (raportul băieții fetițe 2:1). La copiii cu alte patologii cardiace PVM este depistat în 10-23% cazuri, și această incidență este mai înaltă în asociere cu patologiile congenitale ale țesutului conjunctiv.

Sindromul de displazii ale țesutului conjunctiv la copii și adolescenți se întâlnește și variază conform datelor unor autori, de la 14% până la 85% [7,9]. Dereglările de ritm sunt cauza frecventă de deces la pacienții cu displazii ale țesutului conjunctiv și la baza disritmiilor la copii cu displazii ale țesutului conjunctiv se consideră a fi tulburările vegetative de reglare a activității cardiace [3,9].

Sensibilitatea monitorizării Holter ECG pentru detectarea aritmiilor semnificative la copii este, după unii autori, de aproximativ 40%, conducând la măsuri terapeutice și investigații suplimentare în circa 11% din cazuri [5,9].

Tulburările de ritm supraventriculare și ventri-

culare sunt relativ frecvente la copiii cu PVM, fiind semnalată o frecvență a tulburărilor de ritm ventriculare potențial periculoase de până la 26%. Incidența aritmiilor după datele monitorizării Holter ECG în 24 ore constituie: extrasistole ventriculare de la 18,2% până la 90,6% [9].

Dereglările vegetative sunt primordiale tulburărilor de ritm și studierea lor poate fi utilă în depistarea persoanelor cu risc înalt de aritmogeneză [3,4,6]. Luând în considerare cazurile de moarte subită la tineri cu displazii ale țesutului conjunctiv, prezența riscului major în declanșarea aritmiilor și insuficienței cardiace, studierea și evaluarea particularităților variabilității ritmului cardiac la copiii cu PVM și displazii ale țesutului conjunctiv este actuală și oportună.

Scopul studiului. Aprecierea variabilității ritmului cardiac la pacienții cu prolaps de valvă mitrală (PVM) și displazii de țesut conjunctiv (DȚC).

Material și metode. Studiul a fost efectuat pe un lot de 61 pacienți cu PVM (22 băieți și 39 fete) cu vârsta între 7- 17 ani (vârsta medie 12.5±0.44 ani), spitalizați în secția de cardiologie a IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului. Diagnosticul de PVM a fost stabilit în baza clasificării propuse de Congresul diagnosticului funcțional și imagistic (1998) și a inclus determinarea manifestărilor clinice, evaluarea paraclinică (electrocardiografia, cardiointervalografia cu determinarea tonusului vegetativ inițial și reactivității vegetative, proba clinortostatică, ecocardiografia cu Doppler color, monitorizarea Holter ECG 24 de ore. Înregistrarea ECG Holter monitorizată timp de

24 ore a inclus aprecierea variabilității ritmului cardiac prin determinarea valorilor parametrilor analizei spectrale [4,8].

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a fost efectuată la 58 de pacienți și a inclus determinarea duratei monitorizării ECG medii; frecvenței cardiace medii (FCC), maxime și minime; ritmului cardiac; episoadelor de tahicardie și bradicardie sinusală; prezenței pauzelor relative; evenimentelor supraventriculare și ventriculare; evaluarea segmentului S-T.

Aprecierea spectrală a variabilității intervalelor RR oferă o evaluare cantitativă a influenței modulatorii vagale asupra frecvenței cardiace, oferind totodată informații vizând activitatea sistemului simpatic. Trei componente spectrale principale includ analiza: componenta cu frecvență foarte joasă (*VLF-very low frequency*) cu semnificație necunoscută în practică, componenta cu frecvență înaltă (*HF-high frequency*) ce reflectă activitatea eferentă vagală și componenta cu frecvență joasă (*LF-low frequency*), care este un marker al modulării simpatică [4,8].

Cardiointervalografia (CIG) s-a efectuat la 61 copii cu măsurarea a 100 de cicluri cardiace într-o singură derivație (II), cu viteză de 50 mm/sec, unde intervalul R-R prezenta unitatea de măsură, cu determinarea tonusului vegetativ inițial și reactivității vegetative.

Proba clinooortostatică s-a aplicat la 17 copii. Proba a constatat în aprecierea frecvenței contracțiilor cardiace (FCC) și tensiunii arteriale sistolice și diastolice (TAs, TAd) în poziție verticală timp de 10 minute cu interval de un minut. Ulterior pacientul modifica poziția în orizontală și măsurătoarea indicilor FCC, Tas, TAd s-a efectuat de asemenea cu interval de un minut timp de 4 minute.

DȚC a fost confirmată prin examinarea clinică a criteriilor de diagnostic propuse de *British Society for Rheumatology*, care include criterii majore și mi-

nore de diagnostic. Prin prezența a 2 criterii majore sau a unui a major și 2 minore diagnosticul de DȚC a fost considerat pozitiv. Criteriile majore pentru DȚC sunt: indicele *Beighton* pozitiv în 4 din 9 puncte propuse (în prezent sau în antecedente); artralгии cu o durată de 3 luni în 4 sau mai multe articulații. Criteriile minore pentru DȚC sunt următoarele: indicele *Beighton* 1, 2, sau 3 din cele 9 puncte propuse; artralгии (1-3 articulații) sau durere în spate; dislocație în mai mult de o articulație; afectare în trei sau mai multe zone ale țesutului conjunctiv; semne clinice de sindrom marfanoid; striuri tegumentare, hipermobilitate, hiperelasticitate; miopie; hernii; prolaps de valvă mitrală.

Toți pacienții au fost divizați în trei loturi: lot I (n=28, 20 fete și 8 băieți) tonusul vegetativ inițial simpaticotonic, lot II (n=12, 6 fete și 6 băieți) tonusul vegetativ vagotonic, lot III (n=21, 13 fete și 8 băieți) tonusul vegetativ eutonic. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a efectuat prin metode standard de statistică variațională, semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii ce reprezintă loturile investigate s-a estimat conform criteriului *T-Student*. Statistic concludente s-au considerat diferențele $p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$.

Rezultate și discuții. Simptomatologia la copiii cu PVM și DȚC a notat prezența la majoritatea copiilor a durerilor precordiale (95%). Durerile precordiale purtau un caracter înțepător (89,5%), cu o durată de până la 20 minute (54,5%), fără iradiere. Majoritatea copiilor incluși în studiu (82%) prezentau palpitații și iregularități în ritmul cardiac (67,2%). Dereglările vegetative clinic la toți copiii au fost exprimate prin dispoziție labilă (95,4%), excitabilitate și neurozitate (92%).

Prezența semnelor de DȚC la pacienții cu prolaps de valvă mitrală a reflectat predominarea constituției astenice la 41(67,2%) copii (fig.1).

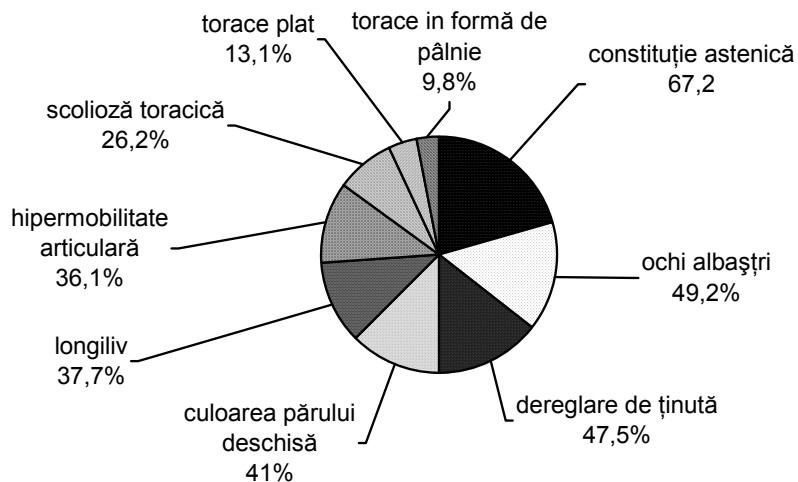


Fig.1 Semnele de displazii a țesutului conjunctiv (n=61).

Examenul obiectiv a relevat predominarea în 93.4% cazuri a suflului sistolic la apex și în p.V, clic sistolic la apex izolat în 75.4% cazuri.

Analiza traseelor ECG la copiii cu PVM și DȚC a determinat predominarea proceselor de repolarizare (80.3%) și aplatizarea undei T în 52.4% cazuri. Dereglările de ritm conform rezultatelor ECG au fost prezente la 73.9% copii cu PVM și DȚC dintre care dereglările nomotopice (tahi și bradicardie sinusală) au fost notate la 46%, pe când tulburările heterotopice (extrasistolile supraventriculare și ventriculare) s-au determinat în 24.6% cazuri. În 3.3% s-a notat mărirea intervalului PQ.

Sindromul repolarizării precoce în miocardul VS predomină în 80.3% cazuri (49 bolnavi).

Conform rezultatelor ecocardiografiei cu Doppler color la copiii incluși în studiu s-a determinat PVM de gr.I în 96,7%, PVM de gr.II în 3,3% cazuri. Spectrul modificărilor ecocardiografice prezenta: cordaj fals în cavitatea VS la 30 copii (49,2%); indurarea cuspidelor valvei mitrale la 14 copii (23%); regurgitare la valva mitrală de gr.I la 16 copii (26,2%); regurgitare la valva tricupidă de gr.I la 6 copii (9,8%).

Cardiointervalografia s-a efectuat la toți copiii studiați, cu aprecierea tonusului vegetativ inițial și reactivității vegetative, loturile de referință fiind divizate după vârstă și sex (tab.1).

Tabelul 1

Caracteristica tonusului vegetativ inițial după vârstă și sex

(n=61)						
Tonusul vegetativ inițial	Vârsta			Sexul		Total
	7-10 ani	11-14 ani	15-18 ani	masculin	femenin	
Simpaticotonic I lot (n=28)	8	9	11	8	20	28 (45.9%)
Vagotonic II lot (n=12)	2	5	5	6	6	12 (19.6%)
Eutonic III lot (n=21)	6	9	6	8	13	21 (34.5%)
Total	16 (26.2%)	23 (37.7%)	22 (36.1%)	22 (36.1%)	39 (63.9%)	61 (100%)

Analiza indicilor tonusului vegetativ inițial în funcție de vârstă și sex a notat în grupul de vârstă 7-10 ani predominarea simpaticotoniei, în timp ce în grupul de vârstă 11-14 ani s-a notat în proporții egale simpaticotonia și vagotonia. Aprecierea indicilor tonusului vegetativ inițial în funcție de sex a permis

stabilirea la băieții predominarea eutoniei, iar la fetețe a simpaticotoniei (tab.1).

În studiul dat a fost determinată reactivitatea vegetativă la toți copiii prin metoda cardiointervalografiei. Loturile au fost divizate în funcție de tonusul vegetativ inițial: simpaticotonic (28 copii), vagotonic (12 copii), eutonic (21 copii).

Tabelul 2

Caracteristica reactivității vegetative

(n=61)						
Caracteristica loturilor	Reactivitatea vegetativă				Total	p
	Simpaticotonică	Asimpaticotonică	Hipersimpaticotonică	normală		
Simpaticotonic lot I (n=28)	-	9 (32.1%)	14 (50%)	5 (17.9%)	28 (45.9%)	<0.05
Vagotonic lot II (n=12)	-	-	9 (75%)	3 (25%)	12 (19.7%)	<0.05
Eutonic lot III (n=21)	1 (4.8%)	4 (19%)	5 (23.8%)	11 (52.4%)	21 (34.4%)	<0.05
Total	1 (1.6%)	13 (21.3%)	28 (46%)	19 (31.1%)	61 (100%)	

Notă: p-diferențe semnificative între loturi pentru indicele respectiv $p < 0.05$

Analiza indicilor reactivității vegetative reflectă predominarea hipersimpaticotoniei în lotul I la 14 (50%) cazuri și în lotul II la 9 (75%), lotul III, pacienții cu tonusul vegetativ inițial eutonic prezintă o reactivitate vegetativă normală în 11 (52.4%) cazuri.

Monitorizarea Holter ECG timp de 24 de ore cu durata medie $22,19 \pm 0,17$ ore a fost efectuată la 58 de pacienți. În urma efectuării Holter ECG s-a notat FCC maximă $157,0 \pm 0,07$ bătăi/min; FCC minimă $49,9 \pm 2,0$ bătăi/min și FCC medie - $83,87 \pm 2,31$

bătăi/min. Analiza monitorizării Holter ECG timp de 24 de ore permis depistarea a următoarelor dereglări de ritm la copiii cu PVM și DTC: extrasistole supra-

ventriculare în 82,7%, tahicardii supraventriculare în 74,14%, tahicardie sinusală (diurnă)- 65,5%, tahicardii sinusale nocturne 24,1% (tab. 3).

Tabelul 3

Modificările ECG Holter monitorizare timp de 24 ore la pacienții cu PVM (n=61)

Nr.	Modificări	Nr. observații	%
1	Extrasistoliile supraventriculare	48	82,7
2	Tahicardii supraventriculare	43	74,14
3	Tahicardie sinusală diurnă	38	65,5
4	Tahicardie sinusală nocturnă	14	24,14
5	Extrasistoliile ventriculare	7	12,07
6	Bradycardie sinusală	5	8,62
7	P-Q scurtat	2	3,45

Structura extrasistoliilor supraventriculare în loturile de studiu conform tonusului vegetativ inițial este prezentată în tabelul 4.

Tabelul 4

Structura extrasistoliilor supraventriculare (n=47)

Caracteristica loturilor	Structura extrasistoliilor			Total	p
	În perechi	Izolate	Combinate		
Simpaticotonie I lot (n=28)	-	19 (86,4%)	3 (13,6%)	22 (46,8%)	<0,05
Vagotonie II lot (n=12)	1 (14,3%)	6 (85,7%)	-	7 (14,9%)	<0,05
Eutonie III lot (n=21)	5 (27,8%)	13 (72,2%)	-	18 (38,3%)	<0,05
Total	6 (12,8%)	38 (80,85%)	3 (6,38%)	47 (100%)	

Notă: p-diferențe semnificative între loturi pentru indicele respectiv $p < 0.05$

Conform analizei efectuate extrasistoliile supraventriculare izolate au fost determinate în total pe grup la 38 (80,8%) copii. Analiza structurii extrasistoliilor supraventriculare în funcție de tonusul vegetativ inițial a demonstrat în lotul de studiu I (tonusul vegetativ inițial simpaticotonic) în 86,4% cazuri au fost înregistrate extrasistoliile izolate și în 13,6% combinate. În lotul cu tonusul vegetativ inițial vagotonic mai frecvent s-au determinat extrasistoliile izolate (85,7%) și în 14,3% - extrasistoliile în perechi. Pentru grupul de copii cu tonus vegetativ inițial eutonic a

fost caracteristică în 72,2% extrasistolia izolată, pe când extrasistoliile în perechi au fost înregistrate mai frecvent în comparație cu loturile I și II (27,8%).

Parametrii spectrali ai variabilității ritmului cardiac la pacienții cu PVM au fost calculați pe parcursul a 24 de ore. În urma aprecierii variabilității ritmului cardiac după metoda Holter ECG 24 de ore, cu ajutorul valorilor parametrilor analizei spectrale se observă o predominare a benzilor de frecvență joasă și foarte joasă ce demonstrează activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic (tab.5).

Tabelul 5

Valorile parametrilor analizei spectrale a VRC (n= 30)

Nr.	Parametrii	Valoarea	%
1	VLF (benzi de frecvență foarte joasă 0.0033- 0.04 Hz)	404276.417 ms ²	95.2
2	LF (benzi de frecvență joasă 0.04- 0.15Hz)	16025.917 ms ²	3.77
3	HF (benzi de frecvență înaltă (0.15- 0.40Hz)	4004.875 ms ²	0.94
4	Total	424307.19 ms ²	
5	Raportul LF/HF	2.891± 0.29	

Proba clinooortostatică efectuată la 17 pacienți cu PVM și DTC a demonstrat următoarele modificări: varianta hipersimpaticotonică în 3 (17,6%), varianta asimpaticotonică în 3 (17,6%) cazuri și varianta simpaticoastenică la 11 (64,7%) pacienți. Predominarea concluziei probei clinooortostatice prin varianta simpaticoastenică explică reacția normală sau uneori hipersimpaticotonică la modificarea poziției

verticale, cu schimbarea valorilor tensiunii arteriale sistolice și diastolice de la 3-6 min prin micșorare, frecvența cardiacă se majorează până la 100%. Hipotonia în ortostatism se explică prin suprimarea mecanismelor compensatorii simpaticice. Modificările prezente explică dereglarea activității sistemului nervos vegetativ segmentar și suprasedgmentar.

Concluzii.

1. Simptomatologia la copiii cu PVM și DȚC a notat prezența la majoritatea copiilor a durerilor precordiale (95%).

2. Prezența semnelor de DȚC la pacienții cu prolaps de valvă mitrală a reflectat predominarea constituției astenice la 41(67,2%) copii.

3. Tonusul vegetativ inițial apreciat la pacienții cu PVM și DȚC a determinat predominarea sistemului nervos vegetativ simpatic în 28 (45.9%) cazuri, cu prevalență în grupul de vârstă 11-14 ani.

4. Reactivitatea vegetativă în loturile cu tonusul vegetativ inițial simpaticotonie și vagotonie a fost hipersimpaticotonică.

5. Sindromul de PVM și displazii ale țesutului conjunctiv în studiul efectuat este asociat cu diverse tulburări de ritm: extrasistolii supraventriculare în 82,7% și tahicardii supraventriculare în 74,14% cazuri.

6. Parametrii spectrali (VLF - benzi de frecvență foarte joasă și LF - benzi de frecvență joasă) au o prevalență de 98% în studiul efectuat și explică disfuncția vegetativă cardiacă, caracterizată prin hipersimpaticotonie.

7. Monitorizarea Holter ECG 24 de ore la copii cu PVM și displazii a țesutului conjunctiv permite depistarea dereglărilor de ritm, prognozarea evoluției maladiei și riscului apariției complicațiilor.

Bibliografie

1. ACC/AHA Practice Guidelines; JACC vol. 48 № 3, august 1, 2006: 598-675

2. **Han L, Ho TF, Yip WC, Chan KY.** Heart rate variability of children with mitral valve prolapse. *J Electrocardiol.* Jul 2000;33(3):219-24.

3. **Priori S., Aliot E. et al.** Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22: 1374-1450.

4. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability, standards of measurement, physiological interpretation and clinical use 1999.

5. **Theal M, Sleik K, Anand S.** Prevalence of mitral valve prolapse in ethnic groups. *Can J Cardio l.* Apr 2004;20(5):511-5.

6. **Куберг М.Б., Белоконь Н.А., Соболева Е.А.** Кардиоинтервалография. Методические рекомендации. Москва, 1985.

7. **Марушко Ю.В., Гордиенко И.Н.** Синдром дисплазии соединительной ткани у детей (обзор литературы). Современная педиатрия, 2005; (4); стр.167-171.

8. **Михайлов В.М.** Вариабельность ритма сердца, опыт практического применения метода. Иваново, 2000, с.200.

9. **Нечаева Г.И.** Вариабельность сердечного ритма у пациентов с ДСТ по данным холтеровского мониторирования ЭКГ. Вестник аритмологии, 2005; 39, стр. 76-77.

Лилия Романчук, Нинель Ревенко

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ДИСПЛАЗИЯМИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ.

Пролапс митрального клапана встречается у детей от 2% до 16% и зависит от метода исследования (аускультация, фонокардиография, эхокардиография). Синдром дисплазии соединительной ткани у детей встречается от 14% до 85%. Нарушение ритма является самой частой причиной смерти у пациентов с дисплазией соединительной ткани.

Проведенное исследование включило 61 детей с пролапсом митрального клапана и дисплазиями соединительной ткани, 22 мальчика и 39 девочек в возрасте с 7 до 17 лет (средний возраст 12,5±0,44 лет), обследованных методами: электрокардиографии, кардиоинтервалографии, эхокардиография, клиноортостатическая проба, Холтер мониторирования ЭКГ 24 часа.

Результаты исследования показали, что синдром ПМК с дисплазиями соединительной ткани сопровождался различными нарушениями ритма, в 82,7% случаях с наджелудочковыми экстрасистолами.

Lilia Romanciuc, Ninel Revenco

HEART RATE VARIABILITY IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE

Mitral valve prolapse meets at children from 2 % to 16 % and depends on a research method (auscultation, phonocardiography, echocardiography). The syndrome dysplasia of connective tissue at children meets from 14 % to 85 %. Arrhythmias is a frequent cause of death at patients with a dysplasia syndrome. The study included 61 children with mitral valve prolapse and dysplasia syndrome, 22 boys and 39 girls, aged 7 to 17 years (average age 12,5±0,44 years), who were examined electrocardiography, cardiointervalography, ambulatory electrocardiography monitoring for 24 hours, echocardiography and orthostatic test. Results of research have shown, that syndrome MVP with dysplasia of connective tissue was associated to different heart rhythm disorders, in 82,7 percent cases it was supraventricular extrasystoles.

Receptionat 05.06.09



V. Petrovici, V. Rusu, Ș Samciuc
**CALCINOZA ARTERIALĂ IDIOPATICĂ DIFUZĂ
COMPLICATĂ CU INFARCT MIOCARDIC LA COPIL - PREZENTARE DE CAZ**
*IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului
(Secția Centralizată de Morfopatologie)*

Introducere. Calcinoza arterială idiopatică - *calcinosis arterialis idiopathica (CAI)*, întâlnită în unele surse și sub noțiunea de *calcificarea arterială idiopatică infantilă (CAII)* este o maladie rar întâlnită, ereditară, autozomal-recisivă, cu o clinică obscură, patogenetic caracterizată prin calcinoza primară a vaselor arteriale de divers calibru cu predilecție a celor de calibru mediu și mare cu evoluție în ocluzie vaso-arterială [4, 5, 10, 14,]. În majoritatea cazurilor calcinoza arterială evoluează fără dereglări ale metabolismului mineral, concentrația de calciu în sânge fiind în limitele normei [17]. Conform datelor din literatură frecvența oficială a maladei nu este cunoscută și este reflectată prin comunicări unice și succinte, reprezentată ca o maladie fatală ce pune în pericol perioada copilăriei, cu predilecție a sugarului, fiind descrisă și la fete și mort născuți din nașteri mature sau premature [5, 6; 8]. Unele revizuri aprofundate ale literaturii de specialitate publicate în ultimele decenii au înregistrat circa 100 cazuri raportate de CAI și CAII până în anul 1994 și aproximativ 160 cazuri până în anul 2006 [3, 5].

În această publicație prezentăm un caz de diagnostic post-mortem al CAI stabilită în cadrul investigației morfopatologice a pacientului S. decedat la vârsta de 1 lună și 12 zile, spitalizat în IMSP ICSDOSMșiC în stare extrem de gravă pe linia „AVIASAN” cu diagnosticul clinic:

Sepsis. Pneumonie bilaterală. Insuficiență respiratorie și Insuficiență Cardiacă gr. II-III. Miocardită toxică. Hepatită toxică. Encefalopatie toxică pe fundal de encefalopatie perinatală. Infecție intrauterină-?.

În opinia noastră, acest caz prezintă interes pentru morfopatologi, dat fiind faptul că pe parcursul activității de 25 ani a Secției Centralizate de Morfopatologie nu s-a înregistrat o asemenea maladie, pentru statistica medicală constituind 1 caz la 5 635 de necropsii, precum și pentru medicii clinicieni, imagiști, geneticieni etc. implicați în procesul clinico-diagnostic pediatric.

Scopul studiului constă în elucidarea modificărilor morfologice și ale particularităților clinice, paraclinice și a unor aspecte etiopatogenetice în calcinoza arterială idiopatică care s-a complicat cu infarct miocardic la copil.

Material și metode. Ca bază au servit documentația medicală (fișa de observație № 12844) extrasul din procesul verbal al investigației morfopatologice №. 174 din 2008, studiul histologic retrospectiv al placentei și anexelor № 155 din 28.01.09 (investigații de morfopatolog V.Petrovici) și convorbirea cu părinții.

Istoricul morbidității: Copil de sex feminin, născut la termen prin operație cezariană, greutatea 3400,0 gr. de la prima sarcină, monofetală ce a evoluat fără particularități, provenind de la mamă cu AOC (infertilitate – 8 ani de geneză hormonală, tratată). Din primele zile de viață copilul a primit terapie antibacteriană, externat din maternitate în stare satisfăcătoare la a 6-a zi de viață. Pe parcurs a adăugat în greutate 400 gr. La vârsta de 26 zile de viață în legătură cu apariția febrei până la 37,5 -37,8°C, tuse în condiții de ambulatoriu s-a stabilit diagnosticul de IRVA și a urmat o cură repetată de 5 zile de terapie antibacteriană cu diminuarea febrei la limitele normei. În legătură cu febra repetată, sindrom convulsiv, vomă, scaun semilichid, la vârsta de 1 lună și 4 zile a fost transferat în IMSP ICSDOSMșiC.

Protocolul explorărilor paraclinice: 1) *Hemoleucograma* la internare: Hb. 116 g/l, Er. $3,5 \times 10^{12}/l$, Ht. 0,34, L. $16,0 \times 10^9/l$, nesegm. 10%, segm. 34%, eoz. 1%, limf. 54% mon. 1%, VSH 15 mm/h. Examenul repetat la a 4 zi de tratament: Hb. 124 g/l, Er. $3,9 \times 10^{12}/l$, Ht. 0,37, L. $11,7 \times 10^9/l$, nesegm. 6%, segm. 58 %, eoz. 0%, limf. 28%, mon. 8%, VSH 12 mm/h;

2) *Biochimismul sângelui* la internare: proteina generală 72 g/l, ureea 6,3 mm/l, bilirubina totală 6,8mkmol/l, AIAT 98 U/I, AsAT 158 U/I, glucoza 11,6 mm/l. La a 4 zi de tratament: proteina generală 67,7 g/l, ureea 6,5 mm/l, bilirubina totală 6,0 mk/mol/l, AIAT 1,20 mm/l, AsAT 1,40 mm/l, glucoza 4,7 mm/l ;

3) *Ionograma la internare*: K^+ 3,68 mm/l, Na^+ 130 mm/l, Ca^{+2} 1,9 mm/l. Examenul repetat la a 4 zi: K^+ 5,56 mm/l, Na^+ 131 mm/l, Ca^{+2} 2,10 mm/l;

4) *Radiografia cutiei toracice*: Bronhopneumonie din dreapta.;

5) *EcoCG*: Ao ascendentă-12 mm, AS-19 mm, VD-12 mm, DtDVS-27 mm, DtSVS-20 mm, FEVS-51% SIA-foramen oval patent 2,0 mm.

Concluzie: Dilatarea cavităților cordului stâng. Funcția de pompă a miocardului VS scăzută. Insuficiență mitrală gr. II. Insuficiență tricuspidală gr. I-II. 6) *Electrocardiograma*: Tahiaritmie. Hipertrofia VS cu semne de ischemie a miocardului (seg ST- deplasat mai jos de izolinie în V_4-V_5).

S-a aflat la tratament în staționar și terapie intensivă în IMSP ICȘDOSMșiC, unde în pofida măsurilor întreprinse, la a 8-a zi de spitalizare a survenit decesul. Diagnosticul clinic final:

I.(afecțiune): Sepsis. Septicopiemie. Bronhopneumonie bilaterală confluentă complicată cu IR gr. II-III.

II (afecțiune): Malformație congenitală de cord: Stenoză aortică. Miocardită. Cardiopatie dilatativă. Hipertensiune pulmonară severă. IC gr. III-IV.

Complicații: Edem pulmonar. Șoc cardiogen. IC gr. III-IV. Șoc toxicoinfecțios. SCID, faza II-III. Insuficiență multiplă de organe. Encefalopatie toxicoinfecțioasă gr. III. Sopor-comă gr.-I.

Concomitent: Encefalopatie hipoxico-ischemică perinatală. Hipotrofie gr. I. Anemie gr. I. Imunodeficiență secundară.

Explorările morfologice: Examinările morfologice au fost efectuate prin aplicarea investigațiilor macroscopice de antropometrie, organometrie, macro-metrie. Pentru cercetările histologice s-au prelevat specimene tisulare cu dimensiunile de 1x1x 0,5 cm din organele interne și encefal, care s-au fixat în sol. Formol 10%. S-au utilizat metode de colorație uzuală (hematoxilină și eozină, după van Gieson), histiobacterioscopie (azur și eozină) și examinări bacteriologice. De asemeni, retrospectiv, s-a efectuat investigația histologică a blocurilor histologice din placenta și anexe (prezentate de părinți).

Rezultate. În cadrul necropsiei au fost stabilite modificări antropometrice și anatomopatologice poliorganice, cu predilecție ale sistemului cardiovascular și respirator. *Antropometria* a înregistrat o hipotrofie nesemnificativă, constatând următoarele date: greutatea corporală 3745,0 gr. (normal 3870,0 gr.) [18], talia 55 cm, circumferința craniană 36 cm, circumferința toracică 34 cm, circumferința abdominală-32 cm. La *examinarea exterioară* - constituție normostenică, anemie a tegumentelor și aspect păsător moderat generalizat, acrocianoză periorală și cianoză exprimată a unghiilor membrelor superioare,

sufuziuni hemoragice intracutanate și subcutanate în locul injecțiilor. Stigme sau malformații nu s-au depistat. Indexul circumferinței interorbitale (ICI) în limita normei - 5,5. La nivelul cavităților seroase: intraabdominal aproximativ 40 ml de conținut seros gălbui, transparent, în cavitățile pleurale o cantitate nesemnificativă de conținut seros transparent bilateral, prezența emfizemului bulos în lobii mediu și inferior (0,1-0,2 cm) din dreapta, complicat cu pneumotorax. În cavitatea pericardică, aproximativ 6-7 ml de conținut analogic. Ansele intestinale balonate. *Examinarea complexului organic* a relevat modificări semnificative în divers raport. La nivelul sistemului respirator: traheea și bronhiile magistrale permeabile, fără particularități macroscopice. În pulmonii, în paralel cu cele menționate mai sus, se atestă o hiperventilare la nivelul pulmonului stâng și crepitate uniformă la palpate. Cordul cu dimensiunile 5,5 x 5,0 x 4,0 cm (*norma* 3,9 x 3,8 x 2,1 cm [18] **cu dilatarea ventriculului stâng și predominarea atriului drept**. La revizie: *foramen ovale* persistent 0,5 x 0,2 cm. Perimetrul valvei tricuspideale - 4,0cm (*norma* -3,8 cm), perimetrul tunchiului pulmonar - 2,5 cm (*norma* - 2,3 cm) [18], **arterele pulmonare cu deviere anatomică în baza unei asimetrii de lumen** (0,5 dreapta și 0,6 stânga) cu unghi de ramificare prin curbura a *a. sinistra*. Grosimea ventriculului drept 0,2 cm. Ventriculul stâng miogenic dilatat cu elasticitate scăzută și grosimea redusă până la 0,4 cm (*normal* 0,53 cm) [18]. **Perimetrul aortei 2,1 cm** (*normal* 2,1 cm). Perimetrul valvei mitrale 3,8 cm (*normal* 3,1 cm) [18]. **Mușchiul cardiac al ventriculului stâng** e cu un aspect pestriț, slab diferențiat. Aparatul valvular e fără particularități. Vasele coronariene și unele ramificații, segmentar, cu un aspect albicios opalescent. Ficatul cu dimensiunile 13x7x6,5x5,8 cm, nuanță cianotică-cafenie, aspect pestriț. Splina 6x3x1,8 cm (*norma* 5,7x3,4x1,8 cm) [18] **cu prezența unui infarct de culoare albicioasă, formă triunghiulară, cu dimensiunile 2x1,5 cm** (fig.1). Intestinul gros e dilatat în segmentele descendente și recto-sigmoidal, cu diametrul de 2,4 cm, în rest în limitele 1,0-1,1 cm. Mucoasa intestinului e neuniform hiperemiată, parțial edemațiată cu o congestie variabilă a rețelei sanguine. Mezoul e de culoare albicioasă, cu hiperplazia nodulilor limfoizi (0,2-0,3 cm) și o rețea sangvină accentuată neuniform. Rinichii sunt cu parenchimul diferențiat, corticala pal-cianotică, medulara brună, cu dimensiunile în limitele 5,5x2,5x2,6 cm. Timusul cu o hipoplazie glandulară, greutatea 4-5 gr. (normal 10,0 g.). Encefalul e cu relieful circumvoluțiunilor bine diferențiat, edem moderat al leptomeningelui, zonele occipitale de elasticitate scăzută în focar, greutatea encefalului 440 g.

Așadar, rezultatul necropsiei a evidențiat modi-

ficări semnificative la nivelul sistemului cardiovascular. Au fost relevate devieri anatomice congenitale de ramificație a arterelor pulmonare manifestate prin asimetrie de lumen și dobândite: cardiomegalie dilatativă pe contul dilatării ventriculului stâng asociată cu manifestări discirculatorii intramurale și dilatare neesențială a valvei tricuspide, o hidropizie moderată generalizată. Un alt moment al tulburărilor circulatorii sangvine lente l-a constituit prezența infarctului lienal bine conturat cu o îngroșare și aspect albicios gri a vaselor hilului lienal și a unor ramificații (fig.1).

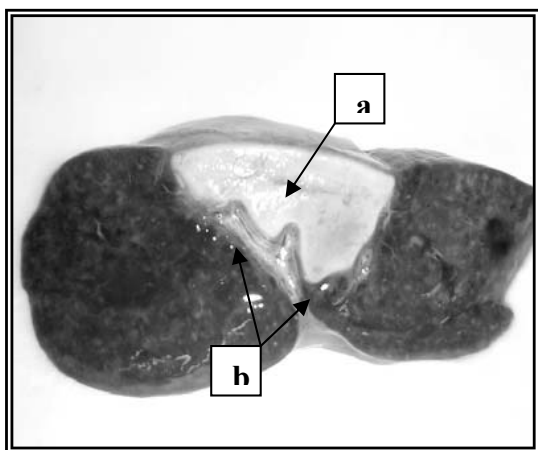


Fig.1. Macropreparat. Splina: a) Infarct ischemic lienal și regiunea medie. b) opalescență în îngroșarea moderată a arterelor hilului lienal

Examenul histologic a relevat, în marea majoritate, modificări ale rețelei vasculare arteriale pe scară largă cu implicarea arterelor de divers calibru, inclusiv capilar, cu predominarea celor de calibru mediu și mic în timus, pulmoni, ficat, pancreas, mezou, intestine, stomac, rinichi, suprarenale, splină, encefal, dar cu predilecție în cord, urmat de infarct intramural al ventriculului stâng și al septului interventricular. Morfologic, modificările se caracterizau prin calcinoză focală sau difuză cu fragmentări ale membranei elastice interne a vaselor arteriale, proliferarea endotelială și conjunctivă în intimă și divers grad de stenozare a lumenului (fig.2, 3,4.).

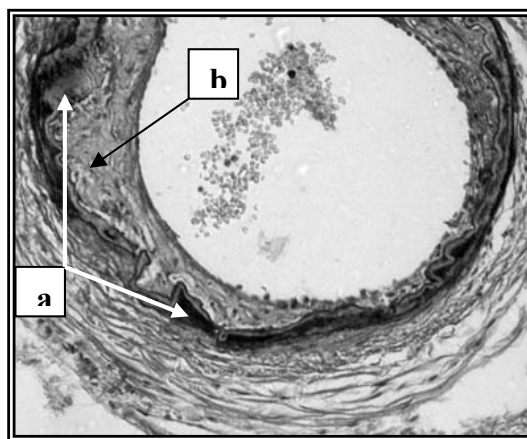


Fig.2. Vas arterial de calibru mediu: a) calcifiere focală a membranei elastice interne cu fragmentarea ei. b) proliferarea conjunctivă în aria intimei cu reducere de lumen.

Colorație cu hematoxină și eozină. x 20

S-a constatat și un divers grad de hipertrofie a tunicii musculare arteriale, asociată cu o infiltrație discretă limfohistiocitară perivasculară.

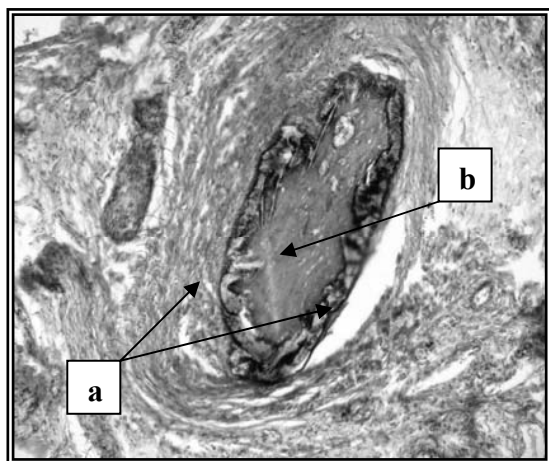


Fig. 3. Vas arterial de calibru mediu lienal: a) calcinoză totală cu fragmentarea membranei elastice interne. b) proliferarea conjunctivă în intima arterei cu stenozarea subtotală a lumenului.

Colorație cu hematoxină și eozină. x 10

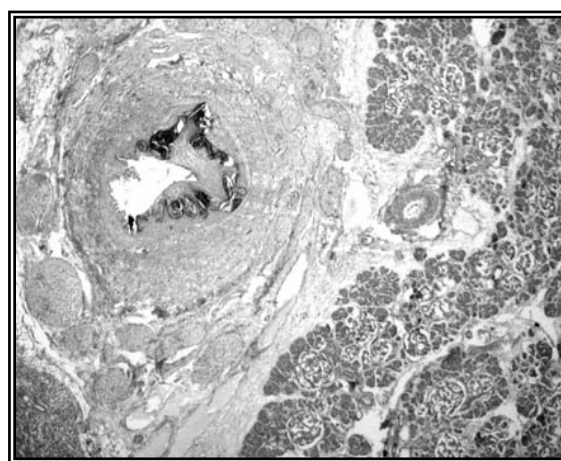


Fig.4. Vas arterial de calibru mediu al pancreasului: Stenoză de lumen prin proliferarea conjunctivă a intimei și calcinozei membranei elastice interne și hipertrofie moderate a tunicii musculare

Colorație cu hematoxină și eozină. x 10

Modificări analogice s-au constatat în arterele peretelui intestinal și ale mezoului, frecvent fiind deformate cu un divers grad de stenozare și edem al țesutului adipos mezenterial (fig. 5). În rinichi s-au depistat preponderent calcinoză al arterelor de calibru

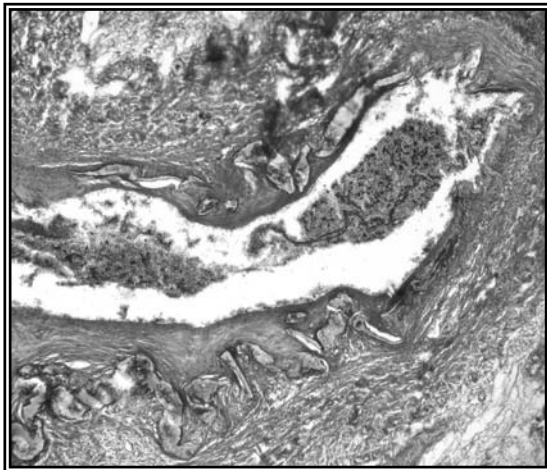


Fig. 5. Arterele mezenteriale de calibru mare. Deformarea arterei pe contul calcinozei și proliferării endoteliale și fibro-conjunctive cu stenozarea lumenului. Colorație cu hematoxină și eozină. x 10

Ținem să menționăm că modificările histopatologice predominante s-au constatat în sistemul cardiovascular și anume în arterele coronariene și ale cordului, acestea fiind manifestate prin calcinoza difuză a membranei elastice interne și proliferări endoteliale fibro-conjunctive ale arterelor coronariene și ramifi-

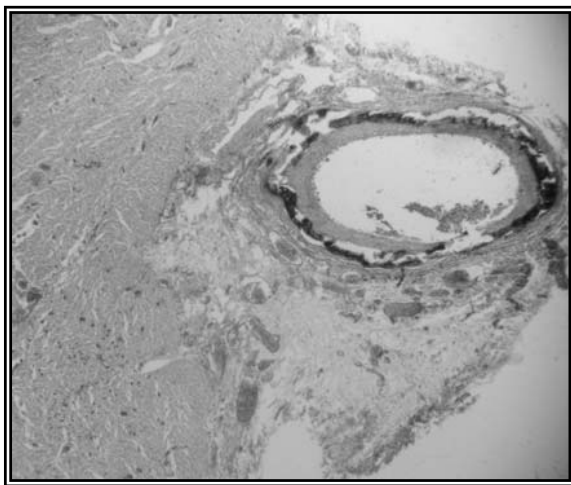


Fig. 7. Artera coronariană. Calcinoză totală a membranei elastice interne, proliferarea intimei
Colorație cu hematoxină și eozină. x 2,5

mic și a capilarelor cu implicarea arterelor aferente și a corpuscului vascular glomerular cu ratatinarea, hialinizarea sau calcinoză completă a glomerulilor, în paralel cu modificări distrofice ale nefroteliului (fig.6).

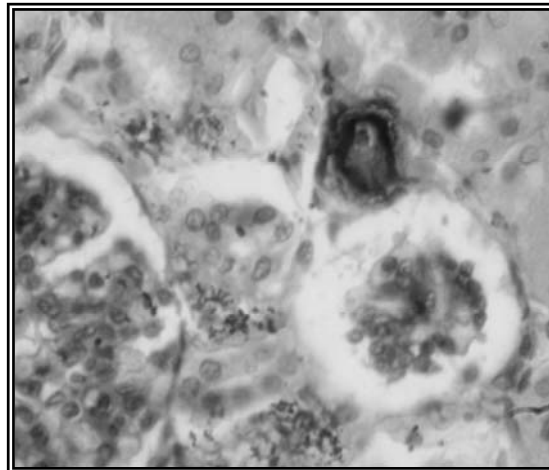


Fig 6. Calcinoză cu proliferare fibro-endotelială stenozantă a arterei aferente glomerulare. Ratatinare glomerulară.
Colorație cu hematoxină și eozină. x 20

cațiilor sale în divers raport cu modificări stenozante segmentare difuze, cu reducerea esențială a lumenului, determinând modificările distrofice din miocard cu evoluție în infarct cardiac intramural și focare de mioliză (fig.7, 8, 9, 10).

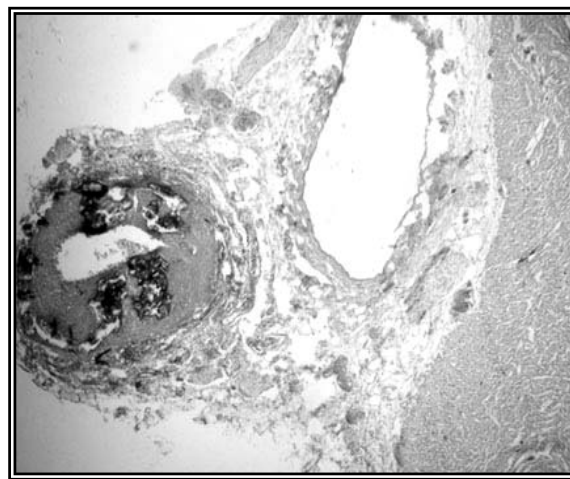


Fig.8. Fascicolul arterio-venos coronarian
a) calcinoză și fragmentarea membranei elastice cu procese proliferative endoteliale și fibroconjunctive stenozante;
b) vena coronariană fără particularități
Colorație cu hematoxină și eozină. x 2,5

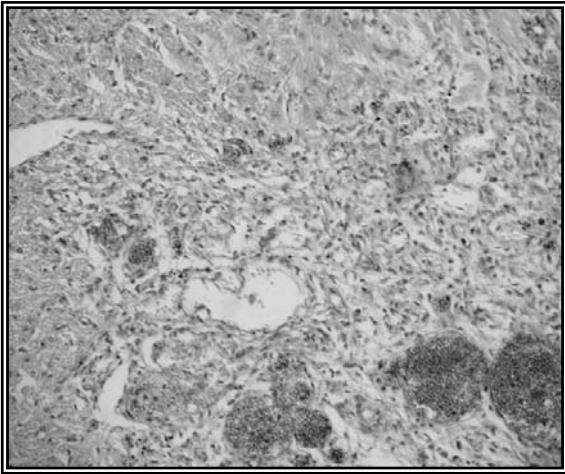


Fig.9. Neoformarea țesutului conjunctiv de tipul țesutului granular în zona periferică a infarctului miocardic. Colorație cu hematoxilină și eozină. x 20

Pe lângă modificările menționate ale vaselor arteriale s-au constatat agregatii eritrocitare și trombi micști preponderent în rețeaua vasculară pulmonară. În encefal s-a constatat edem marcant și o distonie vasculară cu prezența microhemoragiilor per diapedezum recente perivasculare. În speci-menele pulmonare s-a atestat prezența unei pneumonii seroase macrofagal-descuamative în focar și a edemului pulmonar asociat cu emfizem bulos.

Investigațiile bacterioscopice ale pulmonilor nu au relevat colonizare micotico-bacteriană.

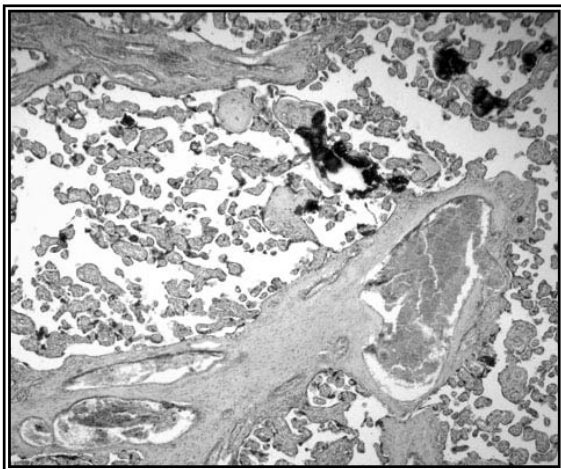


Fig. 11. Corionul vilar placentar. Calcinoză micro-macrofocală a corionului vilar. dilatarea marcantă a rețelei sangvine a vilozităților tronculare și intermediare placentare.

Colorație cu hematoxilină și eozină. x 2,5

Discuții. Analiza modificărilor constatate în cadrul explorărilor morfopatologice, bacterioscopice și bacteriologice (rezultate negative) a datelor clinice, paraclinice și de anamneză ne permit de a conchide cu certitudine că maladia de bază în cazul dat este

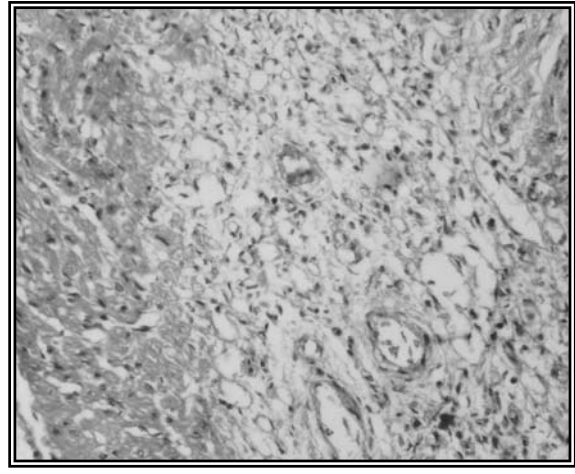


Fig. 10. Procese de organizare a infarctului, hipertrofia moderată a miocitelor restante cu divers grad de distrofie.

Colorație cu hematoxilină și eozină. x 20

Investigațiile bacteriologice – hemocultura a constat date negative.

Investigațiile histologice ale placentei și anexele ei au evidențiat modificări la nivelul corionului vilar manifestate prin stază generalizată, dilatări marcante ale rețelei sangvine în vilozitățile tronculare, intermediare și a unora terminale, calcinoză micro-macrofocală în stroma vilozităților cu calcifierea peretelui vascular și prezența trombilor calcificați și recenți fibrinoși (fig. 11, 12.). Membranele și cordonul ombilical fără particularități histopatologice.

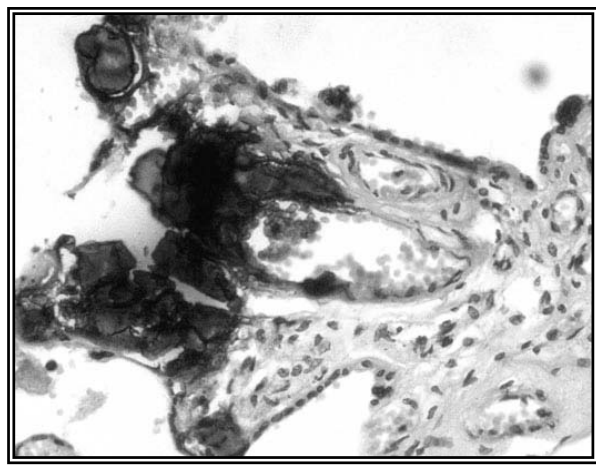


Fig.12. Vilozitate intermediară cu calcinoză a vaselor și stromei. Trombi intravasculari calcificați.

Colorație cu hematoxilină și eozină. x 20

calcinoza arterială idiopatică cu modificări vaso-arteriale stenozante poliorganice care s-a complicat cu infarct miocardic și infarct lienal. Implicarea preponderentă a arterelor coronariene, urmate de infarctul miocardic, a fost o complicație decisivă în tanatoge-

neză care a și determinat evoluția bolii spre deces în perioada infantilă precoce. În baza particularităților morfologice lezionale, putem afirma că maladia a avut un debut intrauterin, cu o evoluție lentă, fapt confirmat atât prin prezența calcinozei vasculare a corionului vilar, cât și a proceselor de organizare a infarctului miocardic. Procesul de organizare a infarctului miocardic decurge aproximativ 7-8 săptămâni (19). Un moment nu mai puțin important ce demonstrează evoluția intrauterină a maladii și complicațiilor ei este calcinoza deformativă a vaselor corionului vilar placentar cu prezența trombilor calcificați, modificări observate în cadrul CAI și de Agapiton et al. (2006), precum și atestarea modificărilor vasculare, așa ca ectazii și dilatări varicoase ale vaselor corionului vilar de origine hipertensivă ca rezultat al unei rezistențe în rețeaua sangvină fetoplacentară.

Ținem să menționăm că asocierea concomitentă a CAI cu malformații ale arterelor magistrale pulmonare și defect al septului interatrial în zona *foramen ovale* a evoluat cu manifestări clinice variabile și polimorfe cu predominarea dereglărilor cardiorespiratorii progresante, fapt ce a sugerat diagnosticul intravital de infecție intrauterină, IRVA, septicemie, malformație cardiovasculară.

Conform datelor de literatură, CAI este o maladie gravă cu complicații severe și particularități imagistice tipice, așa ca cardiomiopatia dilatativă, modificări ischemice ale miocardului, inclusiv infarctul miocardic, și clinice ca predominarea hipertensiunii pulmonare și arteriale sistemice, insuficiența cardiovasculară și respiratorie cu evoluție fatală lentă sau moarte subită determinată de infarctul miocardic sau un accident vascular cerebral [5, 6, 7, 8, 10, 11,17]. Manifestările clinice ale CAI pot evolua de asemeni cu un debut brusc de febră, vome repetate, neliniște, sau de detresă respiratorie pe fundal de o stare stabilă anterioară la copil apreciat sănătos [2].

Manifestările histologice sunt caracterizate prin depuneri de calciu la nivelul membranei elastice cu fragmentarea acesteia, proliferarea endotelială și conjunctivă a intimei cu evoluție în stenozare arterială lentă, hipertrofie a tunicii musculare, leziuni ischemice poliorganice și cerebrale, frecvent infarct al miocardului, secundate de un divers grad de insuficiență cardiacă, leucomalacie cerebrală [3, 8, 12, 16].

Conform unor autori, maladia în cauză evoluează în 2 variante clinice: prima, și cea mai frecventă, este caracterizată prin deces subit în consecința insuficienței cardiovasculare, iar a două variantă evoluează cu cardiomegalie, cardiopatie dilatativă, cardioscleroză și fibroelastoza a endocardului, aceasta din urmă având o evoluție mai lentă, fiind adesea depistată și intravital [20].

Unele publicații recente relevă că CAI este diagnosticată în diverse perioade de vârstă ale copilului, cel mai frecvent, în aproximativ 85% din toți pacienții, cu decese survenite în primele luni de viață determinate de modificările ischemice poliorganice, iar de infarct miocardic în primele 6 luni, fiind întâlnită și la vârsta de 11 ani [4, 6, 10, 14]. Aceste date, confirmate și de noi, vin în contradicție cu afirmațiile lui Sholler et al. (1984) despre posibilitatea de supraviețuire a copiilor până la maturizare.

Totodată, în literatură sunt descrise asocieri ale CAI cu unele malformații cardiovasculare și cromozomiale, așa ca VCC-defect al septului interventricular [6], boala congenitală Gaucher [13] și asocierea cu un cariotipaj anormalic de 47 cromozomi [14], cele cardiovasculare fiind prezente și în cazul raportat de noi.

În pofida datelor morfopatologice și patofiziologice acumulate, în sursele de literatură studiată ce caracterizează CAI cu certitudine ca o maladie fatală, etiologia maladii rămâne enigmatică [5]. Din punct de vedere clinic și genetic CAI este o tulburare heterogenă [9] considerată ca maladie ereditară autozomal - recesivă, ca rezultat al unui defect congenital al fibrelor elastice sau a substanței fundamentale a peretelui arterial în condițiile unui metabolism fosfocalcic normal [15,17]. Investigațiile genetice ale unui caz de CAI efectuate de către Palmas G et al. (2008) au demonstrat că patologia în cauză este determinată de mutații în genele localizate pe cromozomul 6q22.

Concluzii

Așadar, conform publicațiilor recente, CAI este o maladie autozomal- recesivă, rar întâlnită. Ca urmare a evoluției progresive a modificărilor ischemice poliorganice cu predilecție cardiace boala se manifestă clinic polimorf, are un debut lent, intrauterin și se termină cu deces în primele luni de viață ale copilului. Diagnosticul de CAI poate fi stabilit intravital în baza analizei complexe atât a modificărilor morfologice în placentă, cât și a datelor imagistice, ECG și EcoGR, în special în CAI cu evoluție lentă.

Bibliografie

1. **Aqapitou P, Lazaris AC, Aqapitos E, Pat-souris ES.** Abruptio placentae and idiopathic arterial calcification in a stillborn. J.Matern Fetal Neonatal Med.2006 Sep; 19(9):583-5
2. **Chong CR, Hutachins GM.** Idiopathic infantile arterial calcification: the spectrum of clinical presentations.. Pediatr Dey Patol.2008 sept-oct;11(5):405-15.
3. **Glatz AC, Pawel BR,, Hsu DT, et.al .** Idiopathic infantile arterial calcification: two case reports, a review of the literature and a role for cardiac transplantation. Pediatr Transplant. 2006 Mar; 10(2):225-33.

4. **Farquhar J, Makhseed N, Sargent M, et al.** Idiopathic infantile arterial calcification and persistent pulmonary hypertension. *Am J Perinatol.* 2005 Apr; 22(3):121-5.

5. **Florescu Petru.** Arteriopatia calcifiantă difuză infantilă. //Bazele morfologice ale bolilor copilului. Vol. I., Cluj-Napoca, 1994, p 220-221.

6. **Hault K, Sebire NJ, Ho SY, Sheppard MN.** The difficulty in diagnosing idiopathic arterial calcification of infancy, its variation in presentation, and importance of autopsy. *Cardiol Young.* 2008 Dec; 18(6): 624-7.

7. **Inwald D.P, Yen Ho S, Shepherd M.N et al.** Idiopathic infantile arterial calcification presenting as fatal hypertensive cardiomyopathy. *Arch Dis Child.* 2006 Nov; 91(!):928

8. **Khan JM, Asbeh JA, .** Idiopathic infantile arterial calcification with leucomalacia. *Swiss Society of Neonatology www. Neonet.ch webmaster@neonet.ch, october 10, 2007.*

9. **Numakura C, Yamada M, Ariasu D et.al** Genetic and enzymatic analysis for two Japanese patients with idiopathic infantile arterial calcification *J Bone Miner Metab.* 2006; 24(1):48-52

10. **Palmas G, Tumbarello R, Abbruzzese P, et al..** Idiopathic infantile arterial calcification: case report. *Minerva Pediatr,* 2008 Aug; 60(4):457-60.

11. **Pao DG, De Angelis GA, Lovell MA et.al.** Idiopathic arterial calcification of infancy: Sonographic and magnetic resonance finding with pathologic correlation: *Pediatr Radiol.* 1981; 28:561

12. **Sluis I.M., Boot A.M, Vernooij M, Meradji M, Kroon A.A.** Idiopathic infantile arterial calcification: clinical presentation, therapy and long-term follow-up. *Eur J Pediatr,* 2006 Sept; 165(9):590-3

13. **Spear G.S, Beutler E, Hungs M.** Congenital Gaucher disease with nonimmune hydrops/erythroblastosis, infantile arterial calcification, and neonatal hepatitis. *Clinicopathologic report with enzymatic and genetic analysis. Fetal Pediatr Pathol* 2007 May-Jun; 26(3):153-68

14. **Sundaram S, Kuruvilla S, Thirupuram S.,** Idiopathic arterial calcification of infancy- a case report., *Images Pediatr Cardiol* 2004;18:6-12

15. **Thomas Ph., Chandra M., Kanhn E., et.al.** Idiopathic arterial calcification of infancy: a case with prolonged survival, *Pediatr.Nefrol., nr 4* 1990, p 233-235.

16. **Van Dyck N, Proesmans W, Vanhollebeke E.,** Idiopathic infantile arterial calcification with cardiac renal and central nervous system involvement. *Europ J Pediatr* 1989; 148:374-377.

17. **Ивановская Т.И., Леонова Л.В.**

Патологическая анатомия болезни плода и ребенка. Том. 1 Москва 1998 с. 316-317.

18. **Методические рекомендации для патологоанатомов педиатрического профиля „Таблицы массы и размеров органов у детей” МЗ ССР., Москва 1980 с -14**

19. **Струков А.И., Серов В.В.** Патологическая анатомия, Москва, Медицина 1995 с 286-289

20. **Хадасевич Л.С., Борзунов Л.М, Заднеулица В.П и др.,** Идиопатический генерализованный кальциноз артерий как первичная причина синдрома внезапной смерти. //Педиатрия. 1983, №6, с. 63-64.

В. Петрович, В. Руссу, Шт. Самчук

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ДИФФУЗНАЯ КАЛЬЦИФИКАЦИЯ ОСЛОЖНЕННАЯ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА У РЕБЕНКА – СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

В данной статье авторами приводится случай с идиопатический артериальной диффузной кальцификации осложненный инфарктом миокарда и летальным исходом у ребенка в возрасте 1 месяца 12 дней. Результаты морфологического исследования свидетельствуют о внутриутробном развитии заболевания проявившейся диффузным артериокальцинозом во внутренних органах и головном мозге у ребенка и сосудах плацентарного хориона. Данное заболевание было выявлено впервые, составляя 1:5 635 вскрытий умерших детей перинатального и инфантильного периода за 25 лет деятельности Централизованной Патоморфологической Отделении (ЦПМО).

V. Petrovici, V. Rusu, Șt. Samciuc

IDIOPATHIC ARTERIAL DIFFUSE CALCIFICATION COMPLICATED WITH ACUTE INFARCT OF MYOCARDIUM IN CHILD – CASE REPORT

In this article, a case of diffuse arterial idiopathic calcification complicated with acute infarct of myocardium and exitus in a child of one month and twelve days old is described.

The results of morphopathological studies revealed an intrauterine genesis of this disease, which is manifested by diffuse arteriocalcinosis of internal organs and brain in child and vessels of placental chorion also.

This disease has an incidence of 1: 5635 sections of died patients in perinatal and infant period and was revealed for the first time in the Morphopathological Department of the Center during 25 years of activity.

Receptionat 25.05.09



В.И.Пирогова, И.И. Охабская

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ КОРРЕКЦИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ С УСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ГЕСТАЦИОННОГО ПРОЦЕССА*Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого*

Изучена эффективность ангиопротекторного и венотонического препарата Флебодиа (диосмин) в лечении плацентарной дисфункции. Установлено благоприятное влияние препарата на состояние маточно-плацентарного кровообращения у беременных с перенесенными воспалительными заболеваниями гениталий в анамнезе, улучшение перинатальных последствий по причине возможности предупреждения развития синдрома задержки развития плода.

Ключевые слова: плацентарная недостаточность, диосмин, беременность.

Плацентарная недостаточность – одна из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности. При недостаточности плаценты, то есть снижении ее способности поддерживать адекватный обмен между организмами матери и плода, нарушаются ее транспортная, трофическая, эндокринная, метаболическая и другие важнейшие функции [1, 2]. В патогенезе хронической плацентарной недостаточности ведущую роль играют нарушения компенсаторно-приспособительных механизмов совместно с циркуляторными нарушениями, инволюционно-дистрофическими изменениями и воспалением, обусловленным заболеванием во время беременности, или обострением, прогрессированием и декомпенсацией хронического воспалительного процесса. Разные формы фетоплацентарной дисфункции характеризуются объединением гемодинамических нарушений в системах маточно-плацентарного и плодово-пуповинного кровотоков, которые выявляются при проведении фетоплацентометрии, доплерометрии, а далее подтверждаются морфологическими исследованиями плаценты [1, 3,5]. При обычном невынашивании беременности, инфекциях генитального тракта у беременных плацентарная недостаточность, как правило, является первичной.[1, 2]. Гемодинамические нарушения характеризуются нарушением кровотока в артериях хориальной пластинки, опорных ворсин, сосудов пуповины, уменьшением объема ка-

пиллярной крови, расширением венозной части плацентарно-плодового кровообращения, депонированием крови в венах при снижении тонуса вен и расширении их просвета, с дальнейшим тромбообразованием и дистрофически-некротическими изменениями ворсин. Морфологически установлена закономерность – чем меньше просвет артерий и артериол сосудов опорных ворсин и сосудов пуповины, тем более выражена эктазия сопровождающих вен и венул.[1, 2].

Предупреждение и лечение плацентарной недостаточности представляет определенные затруднения, которые основываются на разнообразии причин ее развития, отсутствия достоверных клинико-лабораторных критериев, поздней клинической диагностике, когда невозможно изменить структурно- функциональные изменения в плаценте. В литературе последних лет высказываются разнообразные взгляды относительно лечебной тактики при плацентарной недостаточности, однако большинство авторов считает, что основным звеном в нормализации функции плаценты является улучшение маточно-плацентарного кровообращения путем ликвидации артериоспазма и застоя, и тромбообразования в венозном звене [1, 2, 4].

Исходя из вышесказанного, целью нашей работы было патогенетическое обоснование коррекции плацентарной дисфункции применением биофлавоноида диосмина (Флебодиа 600) с венотоническим и ангиопротекторным действием.

Материалы и методы.

Под наблюдением находились 50 беременных, которые находились на стационарном лечении в сроки гестации от 28 до 32 недель по причине угрозы прерывания беременности при отягощенном акушерском анамнезе (привычное невынашивание на фоне перенесенных урогенитальных инфекций, вызванных возбудителями, которые передаются половым путем).

Диагностику плацентарной дисфункции проводили на основании клинических наблюдений

за течением беременности, ультразвуковой фетоплацентометрии, доплерометрии, изучения гормональной функции плаценты. Определение гормонов фетоплацентарного комплекса в сыворотке крови беременных - эстриола (Ез), прогестерона (П), плацентарного лактогена (ПЛ), хорионического гонадотропина (ХГ) проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем (ELISA KIT, DRG, USA; ИФА „Хема”). При проведении доплерометрии на ультразвуковом аппарате „Sonomed 400” оценивали маточно-плацентарный кровоток с использованием импульсной доплерометрии и цветного доплеровского картирования. Характерными признаками нарушения кровотока в маточных артериях считали снижение диастолического компонента при повышении 95-го перцентиля нормативных значений индекса резистентности и появление «дикротической» выемки. Так как патологическим кривым скорости кровотока свойственна нестабильность, а от момента регистрации патологических кривых скоростей до появления клинических проявлений задержки развития плода, по данным литературы может пройти от 4 до 16 недель, поэтому проводили динамическое наблюдение за беременными с интервалом 10-14 суток.

При анализе кривых скоростей кровотока (КСК) определяли систолодиастолическое соотношение, индекс резистентности (ИР) и пульсационный индекс (ПИ) по формулам: $СД = С/Д$; $ИР = (С / Д)/С$; $ПИ = (С / Д)/М$, где С – максимальная систолическая скорость кровотока, Д – конечная диастолическая скорость кровотока, М – средняя скорость кровотока [3]. Поскольку единственным периферическим руслом для артерии пуповины является микроваскулярная сетка плодовой части плаценты, то КСК дает информацию непосредственно о состоянии сосудистого сопротивления плаценты. Для объективизации полученных показателей рассчитывали индексы сосудистого сопротивления в 3-5 кардиоциклах с подсчетом усредненного показателя. Для выявления ультрасонографических маркеров плацентарной недостаточности проводили оценку состояния структурных компонентов плаценты (хориальной и базальной пластин и плацентарной жидкости), равномерности ее утолщения, однородности акустической плотности, визуализацию базальной мембраны и межворсинчатого пространства [3].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием стандартных программ статистического анализа Microsoft Excel 5.0 и Statistica 6.0.

Результаты исследования и их обсуждение.

Возраст обследованных беременных колебался от 27 до 32 лет. Все женщины были повторнوبرеменными, однако у 12(24%) женщин предыдущая беременность самопроизвольно прервалась в сроки гестации 6-12 недель, у 14 (28%) – в анамнезе от одного до трех поздних самопроизвольных выкидышей и преждевременные роды, у 24(48,0%) – самопроизвольные выкидыши и преждевременные роды, из них у 18(75%) морфологически подтверждена плацентарная недостаточность. До наступления беременности по поводу урогенитальных и смешанных генитальных инфекций (в том числе хламидиоза) лечение получили 29(58%) беременных. Хронический эндометрит в анамнезе был у 8 (16,0%) женщин, воспалительные заболевания органов малого таза женщин – у 11 (22,0%). Послеабортный эндометрит перенесли в прошлом 9 (18,0%) беременных. Из 29 (58,0%) беременных, которые в связи с выраженной угрозой прерывания беременности получали гинипрал по 0,25 мг 3-4 раза в день и метаболическую терапию, у 22 (75,86%) при ультразвуковом обследовании выявлено неправильной формы расширение межворсинчатого пространства, раннее появление частотности и визуализацию базальной мембраны, неоднородность акустической плотности плаценты. У 10 (34,48%) беременных выявлены признаки патологической незрелости плаценты (I степень зрелости плаценты), увеличение количества околоплодных вод, у 12 (41,38%) – признаки преждевременного созревания плаценты (III степень зрелости плаценты, что характеризуется присутствием в хориальной пластине углублений, которые доходят до базальной мембраны, значительного количества плотных эхоположительных включений в паренхиме плаценты) при нормальном или значительно уменьшенном количестве околоплодных вод.

Профилактически в срок прерывания предыдущей беременности направлены в стационар 21(42,0%) беременная. Из-за отсутствия каких-либо жалоб, клинических показателей прерывания беременности, у 8 (38,1%) из них выявлены ультрасонографические признаки плацентарной дисфункции, которые совмещались с признаками венозного застоя – расширением вен матки и межворсинчатого пространства. При проведении доплерографии на момент поступления у 15(30,0%) беременных в срок беременности 29-30 недель выявлены признаки нарушений кровотока в маточных артериях, что характеризовалось снижением диастолического компонента, индекс резистентности составил $0,721 \pm 0,003$, что достоверно ($p < 0,05$) превышало 95-й перцентиль норматив-

ных значений индекса резистентности для данного срока беременности ($0,625 \pm 0,001$) и отвечало ИА степени гемодинамических нарушений. У 7 (14,0%) беременных (29-30 недель) диагностировано одновременное достоверное увеличение индекса резистентности артерий пуповины до $0,802 \pm 0,008$ (при $0,778 \pm 0,002$ при неусложненном течении гестационного процесса) и систоло-диастолического соотношения (С/Д) – $3,53 \pm 0,07$ ($3,05 \pm 0,03$ при неусложненной беременности), что характерно для нарушений кровотока II степени (одновременное нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, которая не достигает критических значений – сохраненный конечный диастолический кровоток). Таким образом, при УЗ-верификации плацентарной дисфункции наблюдается гипердиагностика патологических состояний плаценты (26,67% наблюдений). Необходимо также отметить, что гемодинамические нарушения маточно-плацентарного кровообращения наблюдалась больше у тех женщин, которые перед наступлением беременности не получили лечение по причине верифицированного генитального инфицирования (90,91% случаев).

Исследование гормональной функции плаценты показало, что у 22 (44,0%) беременных с ультразвуковыми и доплерометрическими маркерами плацентарной дисфункции имеет место снижение продукции ПЛ – $171,18 \pm 9,12$ нмоль/л ($226,91 \pm 10,14$ нмоль/л при неусложненной беременности) и уровня П в сыворотке крови – $222,33 \pm 21,7$ нмоль/л ($358,24 \pm 18,75$ нмоль/л при неусложненном течении гестационного процесса; $p < 0,05$). Изменение концентрации ЕЗ в сыворотке крови, что опосредовано свидетельствует об ухудшении состояния плода, у обследованных беременных не выявлено. С целью предупреждения прогрессирования гемодинамических нарушений в системах маточно-плацентарного и плодово-пуповинного кровотоков и плацентарной недостаточности 22 беременным на фоне терапии, направленной на сохранение беременности, назначен венотонический и ангиопротекторный препарат Флебодиа 600 («Лаборатория Innotech international», Франция) в дозе 600 мг диосмина 1 раз в сутки натощак.

Длительность лечения определялась динамикой течения гестационного процесса и доплерометрических показателей и составляла от трех до четырех недель.

У 17 беременных с ИА степенью гемодинамических нарушений, которые получали в комплексном лечении 600 мг диосмина ежедневно на

протяжении 4 недель, отмечена стабилизация процесса, беременность прогрессировала без ухудшения состояния плода при нормализации гормональной функции плаценты. Родоразрешение 9 беременных было проведено в плановом порядке из-за совокупности акушерских показателей путем операции кесарева сечения, 8 – родоразрешились через природные родовые пути в срок родов. Оценка новорожденных по шкале Апгар составила в среднем $7,29 \pm 0,66$ бала.

У 5 беременных со II степенью гемодинамических нарушений, которые получали в комплексе лечения 600 мг диосмина ежедневно, через 14 дней отмечена тенденция к нормализации С/Д ($3,11 \pm 0,09$ при исходном значении, $3,53 \pm 0,07$ и $3,05 \pm 0,03$ в контроле) и ИР ($0,771 \pm 0,005$ при исходном значении, $0,802 \pm 0,008$ и $0,778 \pm 0,002$ при неусложненной беременности) в пуповинной артерии и нормализацию показателей маточно-плацентарного кровотока. У 2 (9,1%) беременных стабилизации гемодинамических показателей не наблюдалось, плацентарная недостаточность прогрессировала, что проявилось снижением конечной диастолической скорости кровотока в пуповинной артерии и было показанием для досрочного родоразрешения.

Выводы

1. У беременных с отягощенным воспалительными заболеваниями анамнезом, при отсутствии предгравидарной этиопатогенетической терапии, у II-III триместрах беременности развивается разной степени выраженности плацентарная дисфункция, что требует динамичного наблюдения и проведения лечебных мероприятий.

2. При проведении только ультразвукографической верификации плацентарной дисфункции имеет место гипердиагностика нарушений состояний плаценты и, как следствие, необоснованная медикализация беременных.

3. Применение венотонического и ангиопротекторного препарата Флебодиа при динамичном доплерометрическом наблюдении позволяет эффективно проводить коррекцию нарушений маточно-плацентарного кровотока при I и II степени гемодинамических нарушений в маточно-плацентарном и плацентарно-плодовом кровотоках.

4. Проблема плацентарной дисфункции у беременных с неблагоприятным завершением беременности, особенно на фоне генитального инфицирования, является сложной акушерской проблемой, которая требует продолжения поиска эффективных методов профилактики для улучшения перинатальных последствий беременности.

Literatură

1. Бутова Е. А., Кадцына Т.В. Особенности течения гестационного периода и родов у женщин с хронической плацентарной недостаточностью и инфекцией. Журнал акушерства и женских болезней 2002; 1:19–24.

2. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. Харьков: Торнадо; 2001.

3. Воскресенский С.Л. Оценка состояния плода. Кардиотокография. Допплерометрия. Биофизический профиль. Мн: Книжный дом; 2004.

4. Грищенко О.В., Лахно І.В., Ткачом А.С. Нові можливості фармакологічної корекції порушень кровообігу у фетоплацентарній системі. Харків: Торнадо; 2002.

5. Dubiel M., Dobek A., Breborowicz G.H., Marsal K., Gudmundsson S. Comparison of power Doppler and velocimetry in predicting outcome of highrisk pregnancy. Eur. J. Ultrasound. 2001; 12: 197–202.

В.И.Пирогова, И.И. Охабская

ARGUMENTAREA PATOGENETICĂ A INSUFICIENȚEI PLACENTARE LA GRAVIDELE CU EVILUȚIE COMPLICATĂ A PROCESULUI DE GESTAȚIE

Este cercetată și demonstrată eficacitatea calității angioprotectoare și venotonice a Phleboidei (diosmin) în cazul disfuncției placentare. S-a stabilit efectul benefic asupra circulației sanguine uterino-placentare la gravidele ce au suportat maladii inflamatoare a organelor genitale în anamneză, îmbunătățiri a efectelor perinatale în rezultatul posibilității de prevenire a evoluării sindrimului de reținere în dezvoltare a fătului.

Cuvintele cheie: insuficiență placentară, diosmin, sarcină.

V. I. Pirogova, I.I. Ohabskaia

THE PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF PLACENTARY INSUFFICIENCY OF PREGNANT WOMEN WITH COMPLICATED GESTATIONAL PROCESS

Recepționat 05.06.09



CONFERINȚA



AL IV-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII ROMÂNE DE GINECOLOGIE ENDOCRINOLOGICĂ CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ, CU TEMATICA: „CONTROVERSE ÎN GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICĂ”

În perioada 7-9 mai 2009, a avut loc al IV-lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, cu tematica „Controverse în ginecologia endocrinologică”, a cărui lucrări s-au desfășurat în orașul Sinaia, România.

Actualitatea tematicii propuse a fost determinată de prezența unui șir de aspecte controversate în patologia ginecologică endocrinologică și lipsa, până în prezent, a unor rezoluții unice certe în managementul patologiilor date.

În calitate de invitați de onoare ai celui de-al IV-lea Congres al Societății Române de Ginecologie Endocrinologică cu participare internațională, au fost personalități notorii cu renume internațional precum,

Profesor Dr. Genazzani Andrea, Președintele Societății Internaționale de Ginecologie Endocrinologică (Italia), Profesor Dr. Schenker Joseph, Președintele Academiei Internaționale de Reproducere Umană Asistată (Israel), Dr. Jean-Rene Zorn (Franța), Șeful Serviciului de Obstetrică Ginecologie din cadrul Clinicii Universitare Baudelocque.

Președintele de onoare al Congresului, Prof. Dr. Petrache Vârtej, Președintele Societății de Ginecologie Endocrinologică din România, a deschis lucrările Congresului.

Se impune a fi remarcat este numărul mare de medici obstetricieni-ginecologi care au participat la lucrările Congresului, doctori habilitați și doctori în

medicină, reprezentată ai catedrelor de obstetrică și ginecologie, precum și un număr impunător de medici practicieni.

Participanții din Republica Moldova (Acad. Gh. Paladi, Prof. L. Ețco, Prof. V. Moșin, Prof. Z. Anestiadi, N. Codreanu, V. Dorogoi, U. Tabuică, C. Iliadi-Tulbure) au prezentat lucrări la diverse tematici ale congresului care au fost pe larg discutate.

Ordinea de zi a Congresului a inclus teme cu un grad înalt de actualitate și controverse în domeniul ginecologiei endocrinologice: controverse privind răspunsul la stimularea ovariană în protocoalele de reproducere asistată medical – sindromul ovarelor poslichistice (SOPC); bolile autoimune cu impact asupra reproducerii la femei - bolile tiroidiene autoimune, hipotiroidia în sarcină; controverse în endometrioză; tratamentul de substituție în menopauză – tendințe actuale și controverse în THS; tratamentul conservator versus cel radical în patologia benignă uterină; embolizarea arterelor uterine în ginecologie – alternativa la tratamentul chirurgical; hiperplazia endometrială, microscopie electronică vs imunohistochimie – scheme terapeutice actuale; optimizarea metodelor de screening în patologia mamară; rolul progesteronului în patologia sarcinii; contracepția.

Un șir de rapoarte au fost prezentate la tema „Controverse privind răspunsul la stimularea ovariană în protocoalele de reproducere asistată medical – sindromul ovarelor poslichistice (SOPC)”. Acest moment este explicat prin faptul că sindromul ovarelor polichistice (SOP) este o patologie care afectează aproximativ 5-15% dintre femeile de vârstă reproductivă (C. Constantinescu, A. Brăilă, I. Enăchescu et al.). SOP este, în opinia lui I. Anghelache-Lupașcu, cea mai frecventă cauză de infertilitate anovulatorie. Interesul pentru problematica menționată se datorează și faptului că sindromul de hiperstimulare ovariană reprezintă cea mai importantă complicație a tratamentului de stimulare ovariană, utilizată în cadrul tehnicilor de reproducere umană asistată. Iar tratamentele de infertilitate sunt dificile, stresante și costisitoare (I. Marinescu), neexistând, până în prezent, un tratament specific pentru sindromul de hiperstimulare ovariană. De aceea, conform celor relatate de către C. Tibi, S. Alvarez, D. Cornet et al., se pune accent pe prevenirea primară și secundară în tratamentul acestuia.

Endometrioza, în evoluția sa moderată și severă (majoră), este o boală distructivă – benignă doar în încadrare pentru că nu are o activitate mitotică anormală. În multe alte aspecte însă este o boală „malignă” care determină discuții anatomice considerabile și o simptomatologie severă, în special durerea accentuată, persistentă și rezistentă, conform celor expuse de M. Moga, Gh. Preda. În afara dismenoreei, dispari-

unii profunde și a sindromului algic pelvin cronic, femeile cu endometrioza prezintă adesea infertilitate, primară sau secundară (aproximativ 30-50%). Multe femei cu infertilitate/sterilitate sunt asimptomatice și pot fi diagnosticate cu endometrioza doar când sunt investigate pentru infertilitate. În această ordine de idei, importanța și controversitatea problemei constă în lipsa, în ciuda progreselor semnificative în tratamentul medicamentos sau chirurgical al endometriozei, a terapiei optime.

Chiar și în cadrul prezentărilor făcute la tematica „Controverse în endometrioza”, a fost specificată prezența datelor neunivoce în managementul infertilității asociate endometriozei care constituie încă subiect de discuție. Relatările Congresului susțin că laparoscopia este standardul de aur al tratamentului și se consideră că trebuie efectuată totdeauna pentru a definitiva diagnosticul și pentru o stadializare corectă. Cu toate acestea, în cadrul prezentării sale, V. Tica a subliniat că una din problemele actuale o reprezintă aceea legată de alegerea strategiei medicale care aduce mai multe beneficii pentru binele pacientei. Dacă o femeie cu simptome sugestive de endometrioza doarește tratament fără un diagnostic definitiv, opțiunile includ: consiliere, analgezie și medicație hormonală pentru reducerea fluxului menstrual (progesteron sau contraceptive orale combinate - COC). Este încă neclar dacă COC trebuie administrate convențional, continuu sau în regim triciclic în aceste circumstanțe. Este de asemenea controversat faptul dacă este de preferat stabilirea diagnosticului corect laparoscopic (și dacă da, în ce moment) înaintea inițierii terapiei, cu efecte secundare semnificative pe termen scurt și lung.

Pe parcursul lucrărilor Congresului a fost discutată tematica contracepției prin prisma perioadelor de vârstă. S-a ajuns la concluzia că în cazul adolescențelor, este necesară analiza minuțioasă a riscurilor și beneficiilor contracepției hormonale. Iar experiența lui L.M. Gheorman, V. Gheorman, A. Martin, referitor la contracepția de urgență, relatează că poate fi utilizat tratamentul hormonal care are scopul de a schimba structura endometrului pentru ca implantarea să nu fie posibilă și dispozitivul intrauterin, care utilizat după un contact sexual neprotejat, în perioada fertilă, face posibilă blocarea nidației.

În cadrul Congresului, Prof. V. Moșin et al., a prezentat date privind reproducerea asistată în Republica Moldova: lecții însușite la 14 ani de activitate, în baza analizei retrospective a tuturor cazurilor de fertilizare in vitro (FIV) efectuate în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, pe parcursul anilor 1995-2008. Autorii apreciază problema infertilității în căsătorie drept o problemă medico-socială majoră și actuală, susținând că

în prezent aproximativ 15-25% din cupluri suferă de infertilitate. Prof. V. Moșin consideră că, actualmente, una din cele mai efective metode de tratament al cuplului infertil este reproducerea asistată.

O altă temă abordată, în cadrul Congresului a fost introducerea videolaparoscopiei și roboticii medicale. Se consideră că acest fapt continuă să îmbunătățească desfășurarea practicii chirurgicale. Tehnologia robotică, în special sistemele chirurgicale telerobotice, oferă oportunitatea de a asocia laparotomia și laparoscopia prin utilizarea unei chirurgii invazive minime tridimensionale, poziționarea ergonomică optimă, filtrarea vibrațiilor și instrumentelor laparoscopice cu articulare intraabdominală. Conform datelor lui C. Constantinescu, I. Enăchescu et al., timpul operator este considerabil mai mare la pacientele la care s-a practicat intervenție chirurgicală asistată robotic, în schimb, durata spitalizării, timpul de recuperare și durata necesară reluării activităților cotidiene sunt semnificativ mai scăzute la această categorie. Succesul chirurgical a fost obținut în 100% din cazuri, iar în 50% din cazuri procedura a fost urmată de sarcină.

Au fost purtate discuții pe marginea indicațiilor, contraindicațiilor, perspectivelor și limitelor de utilizare a histeroscopiei, fiind susținută ideea că această intervenție oferă avantaje în diagnosticare și gestionarea infertilității și a avortului habitual. Iar utilizarea acesteia în gestionarea hemoragiilor uterine disfuncționale poate, în multe cazuri, să înlocuiască procedurile de chiuretaj (Buligan, R. Tudosa, Prof. Rebedea T.)

O atenție deosebită s-a acordat patologiei benigne și maligne a glandei mamare. S-au făcut referiri la screeningul și detectarea precoce a cancerului mamar, Prof. M. Pricop susținând că interesul pentru prevenire, screening și detectarea precoce este materializat, în unele țări, într-o politică de sănătate, diferențele fiind foarte mari (în Mexic, depistarea precoce este de 10%, în SUA, 50%). S-a vorbit despre optimizarea metodelor de depistare și diagnostic în cancerul de sân (D. Păscuț), fiind enumerate metodele de diagnostic: clasice de screening, computer tomografia, rezonanța magnetică, scintigrafia, galactografia, biopsia prin tehnicile de citologie prin aspirație cu ac subțire, biopsie percutanată cu troacar, macrobiopsie prin aspirație, biopsie deschisă (operatorie). S-a ajuns la concluzia că consultația ginecologică sistematică (GH. Costăchescu, G. Costăchescu) constituie o metodă optimă de diagnostic precoce sau incipient. La etapa primară, trebuie făcută de medicul de familie, la etapa secundară de medicul ginecolog, pentru precizare prin explorări paraclinice de laborator.

În cadrul lucrărilor Congresului au fost prezentate 30 postere la tematica propusă.

Congresul s-a desfășurat într-o atmosferă amiabilă, iar rezultatele lucrărilor prezentate și ale discuțiilor, vor provoca noi idei în cercetările ulterioare în domeniul ginecologiei endocrinologice.

*Corina Iliadi-Tulbure,
doctor în medicină*

Recepționat 05.06.09



BIBLIOTECA COHRANE



Pak C. Ng, Cheuk H. Lee, Flora Liu Bnur, Iris H.S. Chan, Anthony W.Y. Lee, Eric Wong, Hin B. Chan,

Christopher W.K. Lam, Benjamin S.C. Lee și Tai F. Fok *Pediatrie* 2006;117:367-375

STUDIUL DUBLU-ORB, RANDOMIZAT, CONTROLAT AL „DOZEI DE ÎNCĂRCARE” DE HIDROCORTIZON PENTRU TRATAMENTUL DE URGENȚĂ AL HIPOTENSIUNII REFRACTARE LA COPIII PREMATURI

^aDepartamentul de pediatrie, Spitalul Prințul Galilor (Prince of Wales Hospital), Universitatea Chineză din Hong Kong, Hong Kong; ^bDepartamentul de chimie patologică, Spitalul Prințul Galilor (Prince of Wales Hospital), Universitatea Chineză din Hong Kong, Hong Kong; ^cFarmacie, Spitalul Prințul Galilor (Prince of Wales Hospital), Hong Kong; ^dCentrul de Epidemiologie și Biostatistică, Universitatea Chineză din Hong Kong, Hong Kong; ^eDepartamentul de pediatrie și medicină pentru adolescenți, Spitalul United Christian, Hong Kong

SCOPUL. A evalua eficiența „dozei de încărcare” de hidrocortizon pentru tratamentul de urgență al hipotensiunii refractare și al insuficienței adrenocorticale la nou-născuții prematuri cu greutate foarte mică

la naștere. Presupunem că o mare parte dintre nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere cărora li s-a administrat ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dopamină pe min ar putea renunța la substanțe vasopresoare în decursul a 72 de

ore după aplicarea tratamentului cu hidrocortizon.

METODE. Un studiu dublu-orb, randomizat, controlat a fost efectuat în cadrul unui centru universitar neonatal. Patruzeci și opt de nou-născuți cu greutate foarte mică la naștere cu hipotensiune refractară, care necesitau administrarea a ≥ 10 $\mu\text{g/kg}$ de dopamină pe min au fost selectați la întâmplare pentru a li se administra o doză de încărcare de hidrocortizon (1 mg/kg o dată la 8 ore timp de 5 zile; $n=24$) sau un volum echivalent de substanță placebo (soluție salină izotonică; $n=24$).

REZULTATE. Caracteristicile clinice inițiale ale grupurilor erau similare. Concentrațiile de cortizol seric imediat înainte de randomizare erau foarte scăzute la ambele grupuri de copii. Un număr considerabil mai mare de nou-născuți cu greutate foarte mică la naștere care au fost tratați cu hidrocortizon au renunțat la substanțe vasopresoare pe parcursul a 72 de ore după începutul tratamentului. Utilizarea volum expanderilor, a dozei cumulative de dopamină și de dobutamină a fost semnificativ redusă la copiii tratați cu hidrocortizon în comparație cu copiii din grupul de control. Pe lângă aceasta, durata mediană a tratamentului cu substanțe vasopresoare a fost redusă de două ori la pacienții tratați cu hidrocortizon. Doi copii din grupul celor tratați cu hidrocortizon în comparație cu 11 din grupul de control au avut nevoie de a doua substanță vasopresoare pentru a trata hipotensiunea refractară. Tendința (liniară și pătratică) a tensiunii arteriale medii a fost, de asemenea, semnificativ și considerabil mai mare la copiii tratați cu hidrocortizon.

Cuvinte cheie: insuficiență adrenocorticală, hidrocortizon, copii prematuri

Abrevieri. GFMN- greutate foarte mică la naștere, HS- hipotolamo-hipofizar-suprarenal, TA-tensiune arterială .

CONCLUZII. O doză de încărcare de hidrocortizon s-a dovedit a fi eficientă în tratarea hipotensiunii refractare la nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere. Deși administrarea de rutină și în scopuri profilactice a corticosteroizilor sistemici nu este recomandată, deoarece acestea ar putea provoca efecte adverse, această doză relativ mică de hidrocortizon ar fi probabil preferabilă în locul dozei mari de dexametazon pentru tratarea hipotensiunii refractare în situații de urgență și de pericol pentru viață.

Descărcare www.pediatrics.org Spitalul Cantonal Universitar, 10 noiembrie 2008

HIPOTENSIUNEA SISTEMICĂ ESTE o complicație des întâlnită la copiii prematuri bolnavi și poate fi asociată cu rezultate adverse majore inclusiv hemoragia intraventriculară, morbiditatea cauzată de tulburări de neurodezvoltare și mortalitatea.¹⁻⁴ Cauzele hipotensiunii la copiii prematuri sunt diverse și

implică mulți factori. În deceniul trecut, în baza studiilor efectuate asupra animalelor⁵ și a observațiilor clinice, s-a recunoscut tot mai frecvent că o proporție semnificativă de nou-născuți cu greutate foarte mică la naștere pot avea hipotensiune acută refractară atât la volum expanderi, cât și la substanțele vasopresoare, dar care reacționează prompt și eficient la tratamentului cu corticosteroizi, hidrocortizon sau dexametazon.⁶⁻¹¹ Studiile recente au demonstrat creșterea semnificativă a concentrației de precursori ai cortizolului seric și un nivel scăzut de circulație a cortizolului la copiii prematuri în situație de stres, sugerând că patofiziologia inițială a hipotensiunii sistemice poate fi însoțită de un ax hipotolamo-hipofizar-suprarenal imatur, pe lângă deficitul de enzime și capacitatea scăzută de sintetizare a cortizolului.¹²⁻¹⁵ Evaluarea funcțională a axului hipotolamo-hipofizar-suprarenal cu corticotropină sintetică¹⁶ și hormonul uman eliberator de corticotropină^{10,17,18} indică în continuare că hipofiza poate reacționa normal la acțiunea hormonului uman eliberator de corticotropină^{10,17,18} dar, în primele 7 zile de viață, se atestă o eliberare inadecvată de cortizol.^{10,16-18} Insuficiența adrenocorticală care însoțește un ax HHA este imatur este totuși temporară. În majoritatea cazurilor atât hipofiza, cât și glanda suprarenală pot reacționa adecvat stimulării exogene până în ziua a 14-a de viață,^{17,18} deși la unii copii extrem de prematuri reacția adrenocorticală inadecvată poate persista și în a treia săptămână.¹⁵ Modelul diferit de reacția cortizolului la nou-născuții bolnavi sugerează că acești copii pot avea o reacție adrenocorticală suboptimă la stres în perioada postnatală timpurie, însă există o mare probabilitate ca adaptarea rapidă a axului hipotolamo-hipofizar-suprarenal la viața extrauterină are ca rezultat la majoritatea pacienților secreția suficientă de cortizol către sfârșitul celei de-a doua săptămâni. Deoarece anomalia funcțională pasageră poate contribui la dezvoltarea hipotensiunii sistemice la nou-născuții prematuri, modalitatea cea mai logică de tratare a acestor copii este înlocuirea hormonului fiziologic insuficient în timpul fazei acute. Pe lângă aceasta, administrarea unui cantităților în bolus poate spori probabilitatea edemului pulmonar și a ductului arterial persistent, iar infuzia cu doză mare de substanțe vasopresoare poate duce la reducerea perfuziei organelor ca rezultat al posibilității de a cauza vasoconstricția periferică acută, în pofida normalizării aparente a tensiunii arteriale (TA). Scopul acestui studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, controlat a fost evaluarea eficienței „dozei de încărcare” cu hidrocortizon (1 mg/kg pe doză la fiecare 8 ore timp de 5 zile) în tratamentul de urgență al hipotensiunii refractare la nou-născuții prematuri cu greutate foarte mică la naștere în prima săptămână de viață. Presupunem că mult mai mulți nou-născuți

cu greutate foarte mică la naștere care necesită administrarea a ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dopamină pe min. ar putea renunța la substanțe vasopresoare pe parcursul a 72 de ore după aplicarea tratamentului cu hidrocortizon. Administrarea volum-expanderilor și a substanțelor vasopresoare după randomizare în primele 14 zile de viață a fost determinată și, de asemenea, folosită ca indicator al eficienței tratamentului. Efectele adverse grave, pe termen scurt și mediu, ale corticosteroizilor, inclusiv hiperglicemia/glicozuria, complicațiile gastrointestinale și infecția sistemică au fost de asemenea monitorizate.

METODE

Eșantionul de studiu. În total au fost selectați 48 de nou-născuți cu greutate foarte mică la naștere, cu hipotensiune refractară pentru a participa la studiu pe o perioadă de 42 de luni, începând cu iunie 2001 și terminând cu noiembrie 2004. Criteriile de includere au fost (1) vârsta de gestație < 32 săptămâni, (2) greutatea la naștere < 1500 g, (3) hipotensiune sistemică¹⁹ în pofida tratamentului cu volum expanderi (soluție salină izotonică ≥ 30 ml/kg) și infuzia a ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dopamină pe min în primele 7 zile de viață, (4) aplicarea canulei arteriale autostatice periferice sau ombilicale pentru monitorizarea continuă a TA și (5) acordul scris al părintelui de participare la acest studiu. Au fost excluși nou-născuții (1) cu anomalii majore grave sau letale congenitale sau cromozomiale; (2) malformații congenitale cardiace (cu excepția ductului arterial persistent); (3) corticosteroizii sistemici postnatale sau inhalați pentru tratarea afecțiunilor pulmonare acute îndelungate înainte de administrarea medicamentului experimental; și (4) infecția sistemică dovedită sau enterocolita necrotizantă sau intervenție chirurgicală majoră înainte de randomizare. Însă, administrarea prenatală de corticosteroizi nu au constituit o piedică pentru participarea la studiu, deoarece majoritatea mamelor au fost supuse unui asemenea tratament pentru maturizarea plămânilor la făt. Fiecare tratament prenatal constă din administrarea intravenoasă a 4 doze a câte 6 mg de dexametazon (dexametazon sodiu fosfat; Weiner Pharma, GmbH, Rastatt, Germania) o dată la 12 ore. Copiii care aveau nevoie de intubare și ventilație cu presiune pozitivă au fost supuși unui tratament standard cu surfactant (Surventa; Abbott Laboratories, North Chicago, IL; 2 doze de 4 ml/kg, administrate la 12 ore) în calitate de tratament de urgență împotriva sindromului de detresă respiratorie. Copiilor cu greutate foarte mică la naștere care cântăreau ≤ 1250 gr. li s-a administrat indometacin în scopuri profilactice (Indocin; Merck & Co, West Point, Philadelphia, PA; 0.1 mg/kg intravenos în primele 6 ore după naștere și apoi la fiecare 24 ore cu 2 doze suplimentare) pentru a preveni hemoragia intraventriculară.²⁰ Vârsta de

gestație a copiilor a fost stabilită în baza ultimului ciclu menstrual al mamei, stabilirea timpurie a datei de concepere cu ajutorul ultrasonografiei și a scorului Ballard după naștere.²¹

Structura studiului. Acest studiu a adoptat structura unui studiu prospectiv, dublu-orb, randomizat, controlat și a fost efectuat în Secția Terapie Intensivă (NICU) a Spitalului Prințul Galilor (Prince of Wales Hospital), Hong Kong. Copiii prematuri cu greutate foarte mică la naștere care au fost internați consecutiv în Secția Terapie Intensivă și au satisfăcut criteriile de includere și excludere au fost eligibili pentru a participa la studiu. Acești copii au fost repartizați la întâmplare printr-o selecție aleatorie a 6 numere cu ajutorul calculatorului în grupul de tratament (grupul hidrocortizon) și grupul de control (grupul placebo) și această repartizare a fost efectuată prin deschiderea unor plicuri netransparente sigilate, numerotate consecutiv, la farmacie. Odată ce plicul a fost deschis, pacientul va participa irevocabil la studiu. Mărimea eșantionului a fost calculată în baza datelor Secției Terapie Intensivă colectate pe parcursul a 3 ani precedenți. În total 31,3% copiii cu greutate foarte mică la naștere care aveau nevoie de administrarea a ≥ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de dopamină pe minut pentru hipotensiune au putut renunța la substanțe vasopresoare la 72 de ore de la începutul tratamentului. Dacă procentul putea fi sporit de la 30% până la 70% după tratamentul cu o doză de încărcare de hidrocortizon, atunci ar fi fost nevoie de 24 de pacienți în fiecare grup pentru a atinge puterea statistică de 80% ($\alpha = .20$) și o eroare α de ,05 (test bidirecțional) pentru depistarea acestei diferențe.

Pregătirea medicamentelor. Toate medicamentele au fost pregătite de către farmacia de la Spitalul Prințul Galilor (Prince of Wales Hospital) și au fost expediate la Secția Terapie Intensivă timp de o oră de la randomizare cu numele pacientului și numărul de randomizare atașat la seringă. Fiecare pacient a primit un tratament de 5 zile. Copiilor cu greutate foarte mică la naștere care au fost repartizați aleator în grupul hidrocortizon li s-a administrat o doză de încărcare de hidrocortizon (Solu-Cortef, hidrocortizon succinat sodic; UpJohn S.A., Puurs, Belgia) 1 mg/kg pe doză la 8 ore timp de 5 zile, iar copiilor care au fost repartizați în grupul de control li s-a administrat, în perioada desfășurării studiului, o soluție izotonică salină în calitate de substanță placebo. Definiția dozei de încărcare cu hidrocortizon administrat în timpul acestui studiu se referea la doza care putea fi utilizat pentru a stimula secreția endogenă fiziologică de cortizol în situații stresante ($1,22 \pm 0,22$ mg/kg pe zi de secreție "fiziologică" de cortizol x [3–5 ori] pentru pacienții în situație de stres).^{22,23} Copiii hipotensivi care aveau nevoie de ventilație mecanică erau

supuși unui stres puternic. De asemenea, TA foarte joasă necesită măsuri rapide. De aceea, în cadrul acestui studiu doza de încărcare cu corticosteroizi a fost considerată a fi un tratament de urgență corespunzător. Cu toate că această doză de hidrocortizon a fost puțin mai mare decât cel utilizat în studiul recent (2 mg/kg de hidrocortizon pe zi) pentru tratarea profilactică a hipotensiunii,²⁴ ea a fost totuși mai mică decât doza sporită de dexametazon administrat în cadrul studiilor precedente.^{9,10} Pe lângă aceasta doza de hidrocortizon selectată pentru studiul dat nu a depășit cantitățile utilizate în cadrul altor studii.^{7,11,25} Pentru a asigura administrarea secretă a medicamentelor, ambele tipuri de medicamente experimentale erau incolore, fără miros și cu același volum înainte de a fi expediate în secție. De asemenea, în conformitate cu politica secției pacienților le-a fost administrat la început omeprazol intravenos în scop profilactic (AstraZeneca AB, Sodertälje, Suedez; 1 mg/kg intravenos, zilnic timp de 5 zile) înainte de administrarea medicamentelor experimentale.

Managementul hipotensiunii sistemice la copiii cu greutate foarte mică la naștere. Deoarece nu exista un standard acceptat în general al TA "normale" pentru copiii prematuri, normele folosite în mod obișnuit, propuse de către Grupul Comun de Lucru al Asociației Britanice de Medicină Perinatală și Centrul de Cercetare al Colegiului Regal al Medicilor (RU)¹⁹ au fost aprobate pentru a fi folosite în Secția noastră de Terapie Intensivă. Hipotensiunea este definită ca TA medie mai joasă decât valoarea numerică a vârstei de gestație I unui copil în săptămâni complete.¹⁹ Această definiție a fost utilizată în perioada postnatală timpurie pe întreg parcursul studiului. Copiii cu greutate foarte mică la naștere admiși pentru terapie intensivă și care aveau nevoie de monitorizare regulată a TA, a gazelor sanguine sau a indicatorilor hematologici și biochimici li se monta un cateter arterial autostatic. Politica secției este de a păstra cateterul până la întreruperea monitorizării zilnice a semnelor vitale și a prelevării zilnice a probelor de sânge.

Au fost propuse norme foarte stricte pentru neonatologi cu privire la folosirea volum expanderilor și a substanțelor vasopresoare pentru tratarea hipotensiunii sistemice la copiii prematuri. Trei doze (10 mL/kg de soluție salină izotonică pe doză) au fost administrate în bolus inițial pentru a corecta hipovolemia presupusă și a susține TA. Produsele sangvine cum sunt concentratul de hematii, plasma înghețată proaspătă și trombocitele nu erau prescrise ca tratament de rutină și erau folosite doar atunci când existau indicații clinice pentru tratamentul anemiei, coagulopatiei și trombocitopeniei. În cazul în care creșterea volumului de sânge nu a dus la menținerea TA dorite,

se administrau substanțele vasopresoare. Infuzia de dopamină a fost administrată începând cu 5 μg/kg pe minut, doza fiind sporită treptat cu 5 μg/kg pe minut fiecare 30 de minute până la atingerea TA adecvate. Dobutamina a fost rezervată pentru pacienții cu contractilitate cardiacă slabă definită ca scurtare fracționară < 28% sau fracția de eiecție < 50% la ecocardiografie sau pacienți a căror TA nu a putut fi controlată cu o singură substanță vasopresoare. Totuși, când o doză de 20 μg/kg pe minut de dopamină și de dobutamină nu a putut să mențină o TA medie, a început să se administreze o infuzie de epinefrină cu o doză de 0,2 μg/kg pe minut. Doza a fost mărită cu 0,2 μg/kg pe minut la fiecare 30 de minute, până când TA s-a normalizat. Când s-a reușit menținerea TA medii mai sus de nivelul acceptabil timp de > 6 ore a început procesul de renunțare la substanțele vasopresoare. Renunțarea la epinefrină a început cu 0,2 μg/kg pe minut la fiecare 1-2 ore. După încetarea administrării infuziei de epinefrină, neonatologul începe să scadă rata de infuzie de dopamină și dobutamină, individual sau simultan, în funcție de TA și de contractilitatea cardiacă, cu 5 μg/kg pe minut la fiecare 1 - 2 ore, până când toate substanțele vasopresoare sunt excluse. În timpul etapei de intensificare sau de reducere a tratamentului vasopresor, s-au administrat doze suplimentare de volum-expanderi, când apăreau semne de deficit de volum intravascular. A fost prelevat sânge pentru determinarea volumului de cortizol seric imediat după randomizare și înainte de administrarea medicamentului experimental.

Colectarea datelor. Au fost calculate datele cu privire la măsurarea TA, folosirea substanțelor vasopresoare și a volum expanderilor, inclusiv nivelele TA sistolice medii, medii și diastolice pe durata a 6 ore înregistrate în primele 14 zile de viață; doza maximă (μg/kg pe minut) și doza cumulativă de dopamină, dobutamină și epinefrină (μg/kg); și volumul total de cristaloid (ml/kg) folosit pentru tratarea hipotensiunii în primele 14 zile. TA a fost măsurată în permanență prin intermediul cateterelor arteriale autostatice la toți copiii care au participat la studiu. Aceste date au fost colectate de sistemul de management automat al monitoarelor, iar corectitudinea acestora a fost verificată manual în baza concluziilor clinice din dosarele medicale. Conform protocolului nostru în Secția de Terapie Intensivă se efectua ecocardiografia de rutină a tuturor pacienților cu greutate foarte mică la naștere, în a doua zi sau timp de 24 de ore de la încheierea tratamentului profilactic cu indometacină. Însă, în cazul în care există indicații clinice sunt efectuate teste cardiace suplimentare.

Aprobarea etică. Aprobarea etică a studiului a fost obținută de la Comitetul de Etică în Cercetarea Clinică al Universității Chineze din Hong Kong. Co-

mitetul a monitorizat cu atenție orice problemă potențială și efectele secundare serioase pe care le-au avut pacienții în timpul desfășurării studiului. Acorul părintelui în formă scrisă a fost obținut pentru fiecare pacient înainte de randomizare și de începutul tratamentului. Părinților li s-a permis să-și retragă copiii din studiu în orice moment.

Analiza statistică. Statisticile descriptive au fost reprezentate de mediană și de intervalul interquartilic sau număr și procent. Testul Mann-Whitney U și testul χ^2 au fost folosite pentru a compara caracteristicile clinice și rezultatele copiilor hipotensivi, care erau tratați cu hidrocortizon și cărora li s-a administrat substanța placebo. Aceste teste statistice au fost efectuate cu ajutorul programului SPSS for Windows (Ediție 11.0; SPSS Inc, Chicago, IL). Statistica Wald și modelul măsurărilor repetate cu matrice de covarianță autoregresive de ordinul întâi au fost utilizate pentru a analiza tendința TA medii la cele 2 grupuri (BMDP/Pachetul de date biomedicale/Dinamic, Eliberare 7, Program 5V; BMDP Statistical Software Inc /PDBM Programul de Statistică, Los Angeles, CA). Nivelul de semnificație a fost stabilit la 5% pentru toate comparațiile. Rezultatele tuturor copiilor selecțai la întâmplare au fost analizate în baza intenției de a-i supune tratamentului.

Rezultatele. Studiul s-a desfășurat în perioada iunie 2001 – noiembrie 2004 și a durat mai mult de 42 de luni. Procesul de recrutare a pacienților a fost întrerupt temporar, pe o perioadă de 6 luni, în timpul epidemiei de sindrom acut respirator în Hong Kong. Din 143 de copii cu greutate foarte mică la naștere care au fost aduși la Spitalul Prințul Galilor (Prince of Wales Hospital) în timpul desfășurării studiului, 48 de copii au satisfăcut criteriile de studiu și au fost incluși în eșantion. Dintre copiii recrutați, 24 au fost selecțai aleatoriu pentru a le fi administrată doza de încărcare de hidrocortizon, iar alțora 24 li s-a administrat substanța placebo. Din numărul copiilor ($n = 95$) care nu au satisfăcut criteriile, 63 nu erau hipotensivi și, prin urmare, nu au fost supuși tratamentului cu substanțe vasopresoare; 21 aveau hipotensiune ușoară și aveau nevoie de infuzie cu dopamină $<10 \mu\text{g}/\text{kg}$ pe minut; 5 au refuzat să participe la studiu; 4 au decedat imediat după naștere din cauza multiplelor anomalii congenitale; hidropsului fetal și hipoplaziei la plămâni; iar 2 pacienți au primit corticosteroizi sistemici din cauza emfizemului pulmonar interstițial acut și a insuficienței respiratorii. Toți copiii studiați au primit surfactant pentru a trata sindromul de detresă respiratorie. Copiii cu enterocolită necrotizantă și

perforație intestinală au fost înregistrați la Comitetul de Etică în Cercetarea Clinică.

Caracteristicile clinice ale participanților la studiu sunt descrise în Tabelul 1. Nu au existat diferențe semnificative între grupuri în ce privește caracteristicile demografice și clinice, în special concentrațiile de cortizol seric imediat înainte de randomizare ($P=,55$); indicele riscului clinic pentru copii ($P=,36$); cea mai scăzută TA sistolică, medie și diastolică ($P=,47$) înainte de randomizare; și vârsta când au început să se administreze substanțe vasopresoare ($P=,58$) și medicamente experimentale ($P=,75$).

În Tabelul 2 sunt descrise rezultatele clinice ale studiului. În cazul a 19 copii (79%) din grupul în care a fost administrat hidrocortizon în comparație cu 8 (33%) din grupul de control, a fost întreruptă administrarea de substanțe vasopresoare în primele 72 de ore după administrarea medicamentului experimental respectiv ($P=,001$). Doza cumulativă de dopamină ($P=,001$) și de dobutamină ($P=,002$) după randomizare în grupul copiilor tratați cu hidrocortizon a fost cu mult mai mică decât la copiii cărora li s-a administrat substanța placebo. De asemenea, a fost necesară o doză de volum-expanderi cu mult mai mică pentru a menține TA ($P=,022$), iar durata mediană a tratamentului cu substanțe vasopresoare a fost redusă de două ori ($P=,001$) la copiii tratați cu hidrocortizon în comparație cu copiii din grupul de control (Tabelul 2). Doi copii din grupul cu administrare a hidrocortizonului și 11 din grupul de control au avut nevoie de o a două substanță vasopresoare (dopamină și/sau epinefrină; $P=,009$). Tendința TA medii în timpul perioadelor de 6 ore la ambele grupuri este prezentată în Figura 1. Tendința (liniară sau pătratică) a fost considerabil mai mare la pacienții care au fost tratați cu doza de încărcare de hidrocortizon ($P=,001$; Figura 1). Din contra, nici un rezultat semnificativ, clinic sau respirator, inclusiv durata ventilației cu presiune pozitivă ($P=,63$), durata suplimentării cu O_2 ($P=,72$) și incidența afecțiunilor cronice ale plămânilor, după cum este definită de necesitatea de oxigen la vârsta de ≥ 36 săpt. după concepere ($P=,76$) nu a fost foarte diferit la cele două grupuri. Rezultatele adverse importante cum ar fi concentrația maximă de glucoză serică ($P=,60$), infecția sistemică demonstrată prin cultură ($P=,94$), enterocolită necrotizantă ($P=1.00$) și perforație intestinală ($P=1.00$), durata spitalizării ($P=,92$) și mortalitatea ($P=1.00$) au fost similare la pacienții ambelor grupuri. Totuși, un număr mult mai mare de copii tratați cu hidrocortizon aveau glicozurie ($P=,029$; Tabelul 2).

TABELUL 1. Caracteristicile clinice ale participanților la studiu

	Grupul hidrocortizon ($n=24$)	Grupul placebo ($n=24$)	P
Vârsta de gestație, spt.	27.2 (25.4–29.1)	26.0 (25.2–29.9)	.84

Greutatea la naștere, g	918 (729–1223)	920 (648–1189)	.73
Sex (feminin/masculin)	12 (50)/12 (50)	12 (50)/12 (50)	1.00
Modalitatea de naștere (vaginală/cezariană)	14 (58)/10 (42)	17 (71)/7 (29)	.37
Număr de copii (unul/gemeni)	18 (75)/6 (25)	21 (88)/3 (12)	.46
Născut în spital /născut în afara spitalului	24 (100)/0 (0)	24 (100)/0 (0)	1.00
Scorul Apgar			
1 min	6 (5–8)	6 (5–8)	.88
5 min	8 (8–9)	8 (7–9)	.68
Sânge arterial din cordonul ombilical			
pH	7.30 (7.22–7.36)	7.29 (7.22–7.34)	1.00
Deficit de baze, mmol/L	-4.4 (-2.5 până la -7.0)	-4.0 (-1.8 până la -6.5)	.86
Doza cumulativă de dexametazon prenatal, mg	18 (8–24)	24 (6–24)	.62
Corioamnionită histologică	11 (46)	13 (54)	.56
Temperatura la internare, °C	36 (36–37)	36 (36–36)	.45
Hematocrit la internare	0.46 (0.42–0.53)	0.50 (0.41–0.54)	.46
Indometacină în scop profilactic	19 (79)	19 (79)	1.00
Duct arterial persistent confirmat prin ecocardiografie	10 (42)	7 (29)	.37
Concentrațiile de cortizon seric (imediat înainte de randomizare), nmol/L	89.0 (39.0–236.8)	110.5 (55.5–192.5)	.55
Indicele de risc clinic la copii	4 (1–7)	5 (1–9)	.36
Indicele de oxigenare (primele 12 ore)	5.6 (4.2–8.7)	6.9 (3.5–15.1)	.78
Gradientul alveoloarterial al O ₂ (primele 12 ore)	117 (88–167)	145 (78–255)	.73
TA sistolică minimă, mm Hg	29 (25–30)	29 (24–34)	.64
Cea mai scăzută TA medie, mm Hg	23 (21–25)	23 (18–26)	.88
TA diastolică minimă, mm Hg	19 (17–21)	18 (15–21)	.47
Vârsta când a început administrarea substanței vasopresoare, h	5 (4–9)	7 (4–11)	.58
Vârsta când a început administrarea medicamentului experimental, h	11 (8–15)	12 (9–15)	.75

Rezultatele sunt mediana (intervalul interquartilic) sau *n* (%). Nici una dintre caracteristicile clinice descrise în tabel nu a fost considerabil diferită la pacienții din ambele grupuri. IRCC constituie indicele de risc clinic la copii; IO, indicele de oxigenare; gradientul AaO₂ - gradientul alveolo-arterial al oxigenului.

Discuții. Acest studiu a început la mijlocul anului 2001 și la acel moment existau puține date cu privire la eficiența hidrocortizonului în tratarea hipotensiunii rezistente la acțiunea agenților presor. Principala sursă de informație au fost studiile retrospective și a seriilor de cazuri care au demonstrat efectul benefic al medicamentului,^{7,10,11} dar un studiu randomizat, controlat nu a putut confirma avantajul hidrocortizonului în comparație cu dopamina în ce privește tratamentul copiilor hipotensivi.²⁵ Un alt studiu controlat a arătat că o doză mare de dexametazon a redus durata tratamentului cu epinefrină.⁹ Însă, au existat îngrijorări serioase cu privire la efectele negative ale dozelor mari de corticosteroizi asupra creierului în dezvoltare și controverse cu privire la administrarea dozei înalte de dexametazon copiilor prematuri.^{26,27} Astfel, în cazul acestui studiu, a fost prevăzută administrarea unei doze de încărcare relativ mai mici de hidrocortizon pentru a substitui deficitul de hormon circulant și a stimula formarea cortizolului endogen în condiții de stres. Această doză mai mică de hidrocortizon poate fi o alternativă mai sigură față de doza mare de dexametazon administrată anterior, acesta prezentând un avantaj și față de administrarea

corticosteroizilor sintetici, fiind metabolizat direct în cortizol.

Rezultatele acestui studiu demonstrează că, deși concentrațiile de cortizol care circulau în organism înainte de randomizare erau comparabile la pacienții din ambele grupuri, acestea prezentau niveluri foarte mici (niveluri medii de cortizon seric : <10 centile) la copiii în situație de stres.¹⁸ Studiul nostru precedent a arătat că concentrația inițială de cortizol seric de ≤115 nmol/L (4.17 μg/dL) are o specificitate mare (91%) și valoare pozitivă previzibilă (82%), pentru a preveni hipotensiunea timpurie asociată cu insuficiența adrenocorticală la copiii prematuri.¹⁸ După cum este de așteptat în cazul acestei afecțiuni, toți copiii internați s-au dovedit a fi hipotensivi în primele 48 de ore de viață.^{7,10} Presupunerile noastre precum că cele ~ 30% dintre copiii cu greutate foarte mică la naștere aveau nevoie de o doză de ≥10 μg/kg dopamină pe minut puteau renunța la substanțe vasopresoare în decurs de 72 de ore după începutul tratamentului, de asemenea, a corespuns în mare parte cu caracteristicile clinice ale pacienților din grupul de control (8 din 24 [33%] au renunțat la substanțe vasopresoare timp de 72 de ore). Rezultatele obținute arată că tratamentul de urgență cu o doză de încărcare de hidrocortizon ar putea diminua în mod eficient doza de volum expanderi, dopamină și dobutamină utilizată pentru a menține TA. Este de menționat faptul că în cazul unui număr mult mai mare de copii s-a renunțat la substanțele vasopresoare timp de 72 de ore după ce le-a fost administrat hidrocortizon. Durata medi-

ană a tratamentului cu substanțe vasopresoare a fost redusă la jumătate și un număr considerabil mai mic de copii cu greutate foarte mică la naștere au avut

nevoie de o doua substanță vasopresoare în grupul cu administrarea hidrocortizonului (tabelul 2).

TABEL 2. Rezultate clinice

	Grupul hidrocortizon (n = 24)	Grupul placebo (n = 24)	P
Cardiovasculare			
Doza maximă de dopamină, μg/kg pe min	16 (10–20)	20 (14–30)	.088
Doza cumulativă de dopamină (după randomizare), μg/kg	14 310 (6510–23 768)	51 875 (24 385–96 413)	<.001a
Doza maximă de dobutamină, μg/kg pe min	0 (0–0)	0 (0–24)	.009a
Doza cumulativă de dobutamină (după randomizare), μg/kg	0 (0–0)	0 (0–70 313)	.002a
Doza maximă de epinefrină, μg/kg pe min	0 (0–0)	0 (0–0)	.25
Doza cumulativă de epinefrină (după randomizare), μg/kg pe min	0 (0–0)	0 (0–0)	.23
Copiii care necesită administrarea mai multor substanțe vasopresoare	2 (8)	11 (46)	.009a
Durata acțiunii substanței vasopresoare, h	39 (28–64)	81 (47–136)	.001a
Administrarea volum expanderilor (după randomizare), ml/kg	30 (0–43)	71 (30–161)	.022a
Respiratorii			
Durata ventilației cu presiune intermitent pozitivă/ventilației oscilatorii cu frecvența înaltă, d	10 (3–44)	15 (3–30)	.92
Durata ventilației cu presiune pozitivă (inclusiv ventilația cu presiune pozitivă continuă), d	37 (8–78)	43 (9–58)	.63
Durata suplimentării cu O ₂ , d	19 (2–58)	20 (3–40)	.72
Maximum FIO ₂	0.5 (0.4–1.0)	0.5 (0.4–0.8)	.77
Presiunea medie maximă în căile aeriene, cm H ₂ O	11.1 (8.7–13.4)	11.2 (8.6–13.8)	.75
Necesitatea de O ₂ la vârsta de 36 de săptămâni după concepere	9 (38)	8 (33)	.76
Administrarea postnatală de dexametazon	6 (25)	7 (29)	.75
Emfizemul pulmonar interstițial	3 (12.5)	3 (12.5)	1.00
Hemoragia pulmonară	1 (4)	2 (8)	1.00
Pneumotorax	2 (8)	1 (4)	1.00
Altele			
Concentrație maximă de glucoză serică, mmol/L	10.7 (7.8–16.5)	11.0 (8.0–12.7)	.60
Glicozuria	11 (46)	4 (17)	.029a
Hemoragie intraventriculară ≥ gradul 3	3 (13)	5 (21)	.70
Leucomalacie periventriculară	1 (4)	1 (4)	1.0
Enterocolită necrotizantă	2 (8)	3 (12.5)	1.0
Material gastric aspirat verde (icteric)	8 (34)	9 (38)	.81
cafeniu (zaț de cafea) normal	2 (8)	3 (12)	
	14 (58)	12 (50)	
Perforație gastrointestinală	1 (4)	2 (8)	1.00
Vârsta atingerii alimentației enterale complete, d	36 (19–50)	28 (18–49)	.82
Septicemie demonstrată prin cultură (episoade/pacient)	1 (0–1)	0 (0–2)	.94
Retinopatie prematură ≥ gradul III	1 (4)	2 (8)	1.00
Durata spitalizării, d	105 (51–140)	111 (53–142)	.92
Decese	4 (17)	3 (12.5)	1.0

Rezultatele reprezintă valoarea mediană (intervalul interquartilic) sau *n* (%). VPIP/IPPV indică ventilația cu presiunea intermitent pozitivă; VOFÎ/HFOV, ventilația oscilatorie cu frecvența înaltă; VPPC/CPAP ventilație cu presiune pozitivă continuă; FIO₂, concentrația fracționară de O₂ inspirat

Rezultate statistice semnificative.

Ca și în observațiile din studiile precedente,^{28,29} TA la copiii cu greutate foarte mică la naștere din ambele grupuri de studiu a crescut treptat în raport cu vârsta postnatală (Figura 1). Tendința TA medie a fost semnificativ mai mare la copiii cărora li s-a

administrat doza de încărcare de hidrocortizon în comparație cu pacienții din grupul de control (Figura 1). Astfel, am demonstrat că o doză mai mică de corticosteroizi poate fi la fel de eficientă ca și o doză mare de dexametazon¹⁰ administrată, de obicei, pentru tratarea hipotensiunii refractare. După cum a fost bine documentat, corticosteroizii sistemici pot provoca multiple efecte adverse pe termen scurt și lung, ar fi recomandată cea mai mică doză eficientă pentru administrarea clinică în situații de urgență și de pericol pentru viață.^{32,33} De asemenea, similar rezultatelor noastre, un studiu controlat recent a indicat că trata-

mentul profilactic cu hidrocortizon a redus incidența hipotensiunii, după cum este definită de necesitatea de tratament cu substanțe vasopresoare, printre copiii cu greutate extrem de mică la naștere în timpul primelor 2 zile de viață.²⁴ Cercetătorii au demonstrat că 7% dintre copiii din grupul cu administrarea hidrocortizonului, în comparație cu 39% dintre copiii din grupul placebo au avut nevoie de administrarea substanțelor vasopresoare în a doua zi de viață.²⁴ Deoarece studiul dat nu prevedea evaluarea rezultatelor clinice, nu a fost surprinzător să constatăm că majoritatea rezultatelor clinice erau similare la pacienții ambelor grupuri (Tabelul 2).

Mecanismele prin care corticosteroidii facilitează îmbunătățirea TA sistemice nu sunt pe deplin înțelese. S-a demonstrat că receptorii cardiovasculari adrenergici și componenții sistemelor de mesageri secunzi pot fi induși de corticosteroidi.¹¹ Expunerea la această clasă de medicamente poate spori exprimarea și densitatea receptorilor adrenergici β în decursul câtorva ore prin efectul genomic.^{34,35} Corticosteroidii pot de asemenea să inverseze efectul de desensibilizare al expunerii prelungite a receptorilor la catecolamină³⁶ și să sporească generarea genei receptoare pentru angiotensina 2 (tip 1) din miocard.³⁷ Aceste acțiuni pot consolida reacția atât a mușchiului cardiac, cât și a mușchiului neted vascular față de catecolaminele endogene și exogene, ceea ce duce la ridicarea bruscă a TA sistemice. În plus, corticosteroidii exercită o acțiune mineralocorticoidă care poate contribui la o sporire suplimentară a TA.

Cu toate că scopul acestui studiu era analiza eficienței dozei de încărcare de hidrocortizon pentru a trata hipotensiunea refractară, au fost monitorizate și efectele secundare pe termen scurt și lung. Un pacient din grupul cu administrare a hidrocortizonului și doi din grupul de control au avut perforație intestinală. Prin teste radiologice și histologice la acești pacienți s-a atestat enterocolită necrotizantă, iar câte 1 pacient din fiecare grup a arătat absența fluxului end-diastolic la ecografia prenatală Doppler. În toate cazurile, perforația intestinului a avut loc după ce tratamentul cu hidrocortizon și omeprazol a fost oprit. În total 79,2% dintre pacienții din cohortă au primit indometacin profilactic. Nu se poate ști dacă absența perforației intestinale spontane a fost o coincidență, legată de durata relativ scurtă de administrare a hidrocortizonului în cadrul acestui studiu sau este asociată cu administrarea zilnică și profilactică de omeprazol la toți copiii cărora au început să li se administreze corticosteroidi sistemici. Inhibitorii pompei de proton pot reduce secretarea acidului gastric și facilita procesul de vindecare a mucoasei, protejând astfel mucoasa împotriva perforației. Însă, mărimea relativ mică a eșantionului studiat nu poate avea pu-

tere statistică adecvată pentru a depista o astfel de diferență neînsemnată, iar pentru demonstrarea pe viitor a efectului protector a acestei clase de medicamente este necesar un studiu randomizat, controlat mai amplu. Mai mult decât atât, incidența copiilor cu agenți aspirați verzui sau de culoarea zăului de cafea a fost similară la cele 2 grupuri. Alte efecte secundare importante ale corticosteroidilor sistemici, inclusiv infecția sistemică bacteriană sau fungică, hemoragia intracraniană și leucomalacia periventriculară nu au fost mai accentuate la copiii tratați cu hidrocortizon. Cu toate că concentrațiile de glucoză serică au fost comparabile la ambele grupuri, un număr considerabil de mare de copii care erau tratați cu hidrocortizon aveau glicozurie.

Randomizare

Tensiunea arterială medie \pm 1 SE, mm Hg

Grupul hidrocortizon

Grupul placebo

Ziua

Zile

Ore

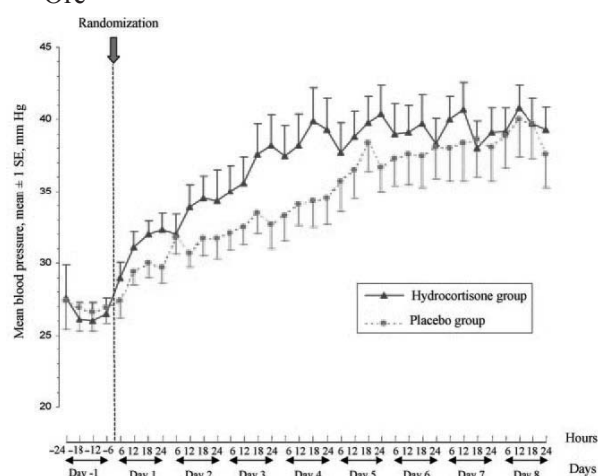


FIGURA 1 Tendința TA medii (medie \pm SE) în perioade de 6 ore la grupul hidrocortizon și grupul placebo. Tendința (liniară și pătratică) a TA medii după randomizare a fost considerabil mai mare la copiii care au primit o doză de încărcare de hidrocortizon, în comparație cu copiii care au primit placebo ($P < ,001$).

Descărcare www.pediatrics.org, Spitalul Cantonal Universitar, 10 noiembrie 2008

Concluzii. Rezultatele pe care le-am obținut în cadrul studiului demonstrează că doza de încărcare de hidrocortizon este eficientă în tratamentul copiilor cu hipotensiune refractară. Acești pacienți erau predispuși la insuficiență adrenocorticală prematură fapt demonstrat de concentrațiile de cortisol circulant foarte mici la momentul hipotensiunii și al stresului acut. Copiii tratați au necesitat o doză cu mult mai mică de volum expanderi, dopamină și dobutamină pentru a menține o TA acceptabilă. Este mai

important faptul că durata tratamentului cu substanțe vasopresoare a fost redusă considerabil și mai puțini pacienți au avut nevoie de a doua substanță vasopresoare. Deși acest studiu a demonstrat că doza de încărcare de hidrocortizon a fost eficientă în tratamentul hipotensiunii refractare timpurii, aceasta nu poate fi recomandată pentru administrare clinică în scop profilactic sau administrarea de rutină, din cauza efectelor secundare pe care le poate avea,^{26,27,30,31} și doar o parte din copiii cu greutate foarte mică la naștere cu insuficiență adrenocorticală pot beneficia în urma acestui tratament.^{6-11,18} Deoarece în cadrul studiului recent controlat al afecțiunilor pulmonare cronice nu s-a observat o reducere considerabilă a dezvoltării corpului și creierului ca urmare a administrării hidrocortizonului,³⁸ corticosteroizii sistemici în cea mai mică doză eficientă ar trebui să fie utilizați în locul dozei mari de dexametazon în situații de urgență și de pericol pentru viață, îndeosebi când perfuzia către organele vitale este compromisă. Însă, administrarea concomitentă a corticosteroizilor sistemici cu indometacină rămâne a fi un risc major în perioada postnatală timpurie.^{30,31} Administrarea profilactică a inhibitorilor pompei de proton pentru a preveni perforația spontană gastrointestinală necesită studii suplimentare. Studiile randomizate, controlate viitoare ar trebui să se axeze pe evaluarea rezultatelor clinice importante asociate cu folosirea dozei de încărcare de hidrocortizon pentru tratarea hipotensiunii refractare și insuficienței adrenocorticale la copiii prematuri.

Mulțumiri. Studiul descris în acest articol a fost în întregime finanțat printr-un grant oferit de către Consiliul pentru Granturi în Cercetare al regiunii Speciale Administrative din Hong Kong (Proiect No. CUHK 4104/01M).

Bibliografie

1. **Goldstein RF, Thompson RJ Jr, Oehler JM, Brazy JE.** Influence of acidosis, hypoxemia and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics*.1995; 95:238–243
2. **Mattia FR, deRegnier RO.** Chronic physiologic instability is associated with neurodevelopmental morbidity at one and two years in extremely premature infants. *Pediatrics*.1998;102(3). Available at: www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/3/e35
3. **Watkins AMC, West CR, Cooke RWI.** Blood pressure and cerebral haemorrhage and ischaemia in very low birth weight infants. *EarlyHumDev*.1989;19:103–110
4. **Miall-Allen VM, De Vries LS, Dubowitz LMS, Whitelaw AG.** Blood pressure fluctuation and intraventricular hemorrhage in the preterm infants of less than 31 weeks gestation. *Pediatrics*. 1989;83:657–

661.

5. **Yoder BA, Martin H, McCurnin DC, Coalson JJ.** Impaired urinary cortisol excretion and early cardiopulmonary dysfunction in immature baboons. *PediatrRes*.2002;51:426–432
6. **Sasidharan P.** Role of corticosteroids in neonatal blood pressure homeostasis. *ClinPerinatol*.1998;25:723–740
7. **Helbock HJ, Insoft RM, Conte FA.** Glucocorticoid-responsive hypotension in extremely low birth weight newborns. *Pediatrics*.1993; 92:715–716
8. **Fauser A, Pohlandt F, Bartmann P, Gortner L.** Rapid increase of blood pressure in extremely low birth weight infants after a single dose of dexamethasone. *EurJPediatr*.1993;152:354–356
9. **Gaissmaier RE, Pohlandt F.** Single-dose dexamethasone treatment of hypotension in preterm infants. *JPediatr*.1999;134: 701–705
10. **Ng PC, Lam CWK, Fok TF, Lee CH, Ma KC, Chan IHS.** Refractory hypotension in preterm infants with adrenocortical insufficiency. *ArchDisChildFetalNeonatalEd*.2001;84:F122–F124
11. **Seri I, Tan R, Evans J.** Cardiovascular effects of hydrocortisone in preterm infants with pressor-resistant hypotension. *Pediatrics*.2001;107:1070–1074
12. **Lee MM, Rajagopalan L, Berg GJ, Moshang T Jr.** Serumadrenalsteroid concentrations in premature infants. *JClinEndocrinolMetab*.1989;69:1133–1136
13. **Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM, Richman RA.** Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *JClinEndocrinolMetab*.1994;78:266–270
14. **Huysman MWA, Hokken-Koelega ACS, De Ridder MAJ, Sauer PJJ.** Adrenal function in sick very preterm infants. *PediatrRes*.2000;48:629–633
15. **Watterberg KL, Gerdes JS, Cook KL.** Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *PediatrRes*.2001;50:190–195
16. **Korte C, Styne D, Merritt TA, Mayes D, Wertz A, Helbock HJ.** Adrenocortical function in the very low birth weight infants: improved testing sensitivity and association with neonatal outcome. *JPediatr*.1996;128:257–263
17. **Ng PC, Lam CWK, Lee CH, et al.** Reference ranges and factors affecting the hCRH test in preterm, very low birth weight infants. *JClinEndocrinolMetab*. 2002; 87:4621–4628
18. **Ng PC, Lee CH, Lam CWK, et al.** Transient adrenocortical insufficiency of prematurity (TAP) and systemic hypotension in very low birth weight infants. *ArchDisChildFetalNeonatalEd*. 2004; 89: F119–F126
19. Report of a Joint Working Group of the British

Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. *ArchDisChild*.1992;67:1221-1227

20. **Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, et al.** Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics*.1994;93:543-550

21. **Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R.** New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. *JPediatr*.1991;119:417-423

22. **Kenny FM, Preeyasombat C.** Cortisol production rate. VI. Hypoglycemia in the neonatal and postneonatal period, and in association with dwarfism. *JPediatr*.1967;70:65-75

23. Levine A, Cohen D, Zadik Z. Urinary free cortisol values in children under stress. *JPediatr*.1994;125:853-857

24. **Efird MM, Heerens AT, Gordon PV, Bose CL, Young DA.** A randomized-controlled trial of prophylactic hydrocortisone supplementation for the prevention of hypotension in extremely low birth weight infants. *JPerinatol*.2005;25:119-124

25. **Bourchier D, Weston PJ.** Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *ArchDisChildFetalNeonatalEd*.1997;76:F174-F178

26. **O'Shea TM, Kothadia JM, Klinepeter KL, et al.** Randomized placebo-control trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilatory dependency in very low birth weight infants: outcome of study participants at 1-year adjusted age. *Pediatrics*.1999;104:15-21

27. **Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al.** Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *NEnglJMed*.2004;350:1304-1313

28. **Marinelli KA, Burke GS, Herson VC.** Effects of dexamethasone on blood pressure in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *JPediatr*.1997;130:594-602

29. Blood pressure in preterm infants. *BiolNeonate*.2004;86:201-206

30. **Ng PC.** The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *ArchDisChild*. 1993; 68:330-336

31. **Stark AR, Waldemar AC, Tyson JE, et al.** Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely low birth weight infants. *NEnglJMed*.2001;344:95-101

32. **Heckmann M, Pohlandt F.** Hydrocortisone in preterm infants. *Pediatrics*.2002;109:1184-1185

33. **Seri I.** Hydrocortisone in preterm infants—in reply. *Pediatrics*.2002;109:1185

34. **Davies AO, Lefkowitz RJ.** Corticosteroid-induced differential regulation of β -adrenergic receptors in circulating human polymorphonuclear leukocytes and mononuclear leukocytes. *JClinEndocrinolMetab*.1980;51:599-605

35. **Brodde OE, Michel MC, Gordan EP, Sandoval A, Gilbert EM,**

36. **Bristow ER.** β -adrenoceptor regulation in the human heart: can it be monitored in circulating lymphocytes? *EurHeartJ*.1989;10(suppl B):2-10

37. **Hui KK, Conolly ME, Tashkin DP.** Reversal of human lymphocyte β -adrenoceptor desensitization by glucocorticoids. *ClinPharmacolTher*.1982;32:566-571

38. **Segar JL, Bedell K, Page WV, Mazursky JE, Nuyt AM, Robillard JE.** Effect of cortisol on gene expression of the rennin-angiotensin system in fetal sleep. *PediatrRes*.1995;37:741-746

39. **Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al.** Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics*.2004;114:1649-1657



INFORMAȚIE



DESPRE PETRECEREA CONGRESULUI V AL PEDIATRILOR ȘI NEONATOLOGILOR DIN RM CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ

În scopul dezvoltării calității serviciilor medicale pediatrie și neonatologice și perfecționării nivelului calificării profesionale a medicilor pediatri și neona-

tologi, pe 29-30 octombrie 2009 la Chișinău va avea loc Congresul V al Pediatriilor și Neonatologilor din RM cu participare internațională.

Tematica Congresului:

1. Urgențe în pediatrie și neonatologie.
2. Actualități în managementul patologiilor pediatrice.
3. Diverse

Rapoartele vor fi publicate sub formă de articole sau rezumate. Cerințele către publicații se anexează.

Limba Congresului: Româna, Engleza, Rusa (cu traducere numai din limba engleză)

Cheltuielile de participare și cazare pentru oaspeții invitați ce vor prezenta raport vor fi suportate de organizatori sau de persoanele, care vor face invitații individuale.

Informații de contact:

Secretariatul conferinței:

secretariatcongres@yahoo.com

sau

• *Ala Cojocaru*, dr.med., conferențiar cercetător, IMSP ICȘOSMC, blocul pediatric, secția științifică, etajul 3, cabinetul 210, tel. 0692 278 76 (pentru pediatri).

• *Ala Curteanu*, dr.med., conferențiar cercetător, Centrul informațional-metodic de perinatologie, parterul maternității institutului, tel./fax. (373) 22 52-33-21 (pentru neonatologi).

• *Svetlana Dumitraș*, dr.med., conferențiar, catedra pediatrie nr.2, USMF „N. Testemițanu”, tel. 069132022 (pentru pediatri).

Anexa 1

CERINȚELE FAȚĂ DE PUBLICAȚIILE ȘTIINȚIFICE

Materialele conferinței vor fi publicate în revista *“Buletin de perinatologie”*, în formă de articole și teze. Comitetul organizatoric al conferinței roagă ca lucrările științifice (articole, teze) să fie prezentate până la **30 iulie 2009**. Mostra posterului pe format A4 de asemenea se va prezenta în secretariatul Comitetului organizatoric până la 30 iulie 2009.

Materialele care nu vor respecta cerințele înaintate față de publicații și vor fi prezentate cu întârziere nu vor fi examinate. De asemenea la conferință vor fi prezentate postere de formatul A1 (594 x 841 mm) sau A2 (420 x 594 mm).

Către rezumatele și articolele lucrărilor se înaintează cerințele:

- 2 exemplare ale publicației pe hârtie (limba ro-

mână, rusă, engleză).

- Varianta electronică pe dischetă 3,5 (A), sau trimisă pe adresa electronică a congresului, redactor de texte Word 7,0/97(98), Time New Roman (volumul pe o pagină A4, mărimea caracterelor 12, interval 1, mărimea câmpurilor 2 cm).

- Avizul oficial al organizației de unde provine lucrarea.

Structura rezumatului:

- Numele, prenumele autorilor (numele autorului principal se va sublinia).

- Denumirea publicației (majuscule).

- Catedra, secția științifică, laboratorul și instituția unde a fost îndeplinită lucrarea.

- Scurtă introducere.

- Scop și/sau obiective ale studiului.

- Materiale și metode.

- Rezultate.

- Concluzii.

- Titlul, concluziile în limba engleză.

Structura articolului:

- Numele, prenumele autorilor (numele autorului principal se va sublinia).

- Denumirea publicației (majuscule).

- Catedra (secția științifică, laboratorul) și instituția unde a fost îndeplinită lucrarea.

- Cuvinte cheie.

- Scop și/sau obiective ale studiului.

- Materiale și metode.

- Rezultate și discuții.

- Concluzii.

- Bibliografie.

- Rezumat în limba engleză și rusă.

Structura posterului:

- Numele, prenumele autorilor (numele autorului principal se va sublinia).

- Denumirea publicației (majuscule).

- Catedra, secția științifică, laboratorul și instituția unde a fost îndeplinită lucrarea.

- Scop și/sau obiective ale studiului.

- Materiale și metode.

- Rezultate.

- Concluzii.

- Titlul, concluziile în limba engleză.

Volumul articolului științific nu va depăși 5-7 pagini (cu includerea materialului ilustrativ).