

3(47) 2010

# BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS  
ȘI SĂNĂȚOS

Revistă științifico-practică  
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

## MATERIALELE CONFERINȚEI A 3-A "ZILELE NEONATOLOGIEI MOLDAVE" 3-4 IULIE 2010 IVANCEA, ORHEI

## MATERIALS OF THE OF THE 3RD CONFERENCE "MOLDOVAN NEONATOLOGY DAYS" 3-4 JULY 2010 IVANCEA, ORHEI

- P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș, Dorina Rotaru**  
RĂSPUNSUL INFLAMATOR AL NOU-NĂSCUTULUI  
ÎN CAZUL INFECȚIEI ȘI ASFIXIEI
- P. Stratulat, T. Carauș, A. Curteanu, D. Cozma**  
INCIDENȚA SEPSISULUI NEONATAL TARDIV ÎN SECȚIILE  
REANIMARE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ
- P. Stratulat, Larisa Crivceanscaia, Dorina Rotaru,  
Mariana Marian**  
DINAMICA MORTALITĂȚII NEONATALE PRECOCE PE  
PARCURSUL ANILOR 2000- 2010
- Petru Stratulat, Ludmila Ciocîrla, Galina Șcerbacova,  
Marcela Șoitu, Ludmila Oclanschi**  
MANAGEMENTUL ALĂPTĂRII NOU-NĂSCUTULUI  
EXTRAS PRIN OPERAȚIE CEZARIANĂ
- P. Stratulat, Larisa Crivceanscaia, Dorina Rotaru,  
Lilia Sinișina, Ala Ambros**  
INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ LA NOU-NĂSCUT
- P. Stratulat, Marcela Șoitu, Ludmila Ciocîrla, Galina Șcerba-  
cova, Ludmila Rusu, Iulia Procopciuc**  
REPRETINA ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA ANEMIEI  
LA PREMATURE: DA SAU NU?
- A. Jitarciuc P. Stratulat**  
PARTICULARITAȚILE NEURODEZVOLTĂRII COPIILOR  
CU SEPSIS NEONATAL ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ
- A. Caraman, A. Magulciac**  
ULTRASONOGRAFIA ÎN DIAGNOSTICUL PATOLOGIEI  
CEREBRALE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE ȘI CEI LA  
TERMEN
- ARTICOLE ORIGINALE**
- Ina Palii**  
NOI ASPECTE CLINICE ȘI ECOCARDIOGRAFICE ÎN BI-  
LANȚUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA COPII CU  
ȘUNTURI CONGENITALE SISTEMICO - PULMONARE ȘI  
INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ
- P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș, Dorina Rotaru**  
INFLAMMATORY RESULT IN CASE OF INFECTION AND  
ASPHYXIA IN THE NEWBORN
- P. Stratulat, T. Carauș, A. Curteanu, D. Cozma**  
THE INCIDENCE OF LATE NEONATAL SEPSIS IN THE NICU
- P. Stratulat, Larisa Crivceanscaia, Dorina Rotaru,  
Mariana Marian**  
DYNAMICS OF EARLY NEONATAL MORTALITY DURING  
THE YEARS 2000 - 2010
- Petru Stratulat, Ludmila Ciocîrla, Galina Șcerbacova, Marcela  
Șoitu, Ludmila Oclanschi**  
BREASTFEEDING OF THE NEWBORN DELIVERED  
BY CAESARIAN SECTION
- P. Stratulat, Larisa Crivceanscaia, Dorina Rotaru,  
Lilia Sinișina, Ala Ambros**  
ACUTE RENAL FAILURE IN NEWBORNS
- P. Stratulat, Marcela Șoitu, Ludmila Ciocîrla, Galina  
Șcerbacova, Ludmila Rusu, Iulia Procopciuc**  
REPRETINA IN TREATMENT AND PREVENTION OF ANE-  
MIA IN PREMATURE INFANTS: YES OR NO?
- A. Jitarciuc P. Stratulat**  
NEURODEVELOPMENTAL PARTICULARITIES OF PREMA-  
TURE CHILDREN WITH NEONATAL SEPSIS  
DURING FIRST YEAR OF LIFE.
- A. Caraman, A. Magulciac**  
THE ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSING BRAIN PA-  
THOLOGY AT PREMATURE INFANTS AND NEWBORNS
- ORIGINAL PAPERS**
- Ina Palii**  
NEW CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHICAL ASPECTS  
IN PULMONARY HYPERTENSION BALANCE AT CHILDREN  
WITH CONGENITAL SYSTEMIC-TO-PULMONARY SHUNTS  
AND HEART FAILURE

**Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**  
IMPORTANȚA MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE  
ȘI A PARAMETRILOR VARIABILITĂȚII RITMULUI  
CARDIAC ÎN INSTALAREA DEREGLĂRILOR VEGETATIVE  
LA COPIII CU PROLAPS VALVULAR MITRAL ȘI  
TULBURĂRI FUNCȚIONALE CARDIACE

**V. Moșin, Natalia Sorici, Maria Croitoru, Zinaida Ciorap,  
Victoria Răcilă, Elizaveta Rasohin**  
PARTICULARITĂȚILE SARCINII ȘI NAȘTERII SURVENITE  
DUPĂ FIV

**Victoria Sacară, Aurelia Spătaru, V. Burgoci, S. Groppa,  
Maria Duca, V. Moșin**  
ANALIZA EFECTULUI MODIFICATOR A GENEI NITRIC  
OXIDE SYNTASE ÎN PROCESELE MIOPATICE

**V. Petrovici, V. Babuci, Ș. Samciuc,  
Ecaterina Nedbailo, Olga Tcacenco**  
EVALUAREA MORFOLOGICĂ A VITALITĂȚII ELEMENTELOR  
GERMINATIVE ȘI A ACȚIUNII SCOLICIDALE A UNOR  
AGENȚI FĂRMACEUTICI ȘI BIOLOGICI IN VITRO ASUPRA  
METACISTODULUI ÎN HIDATIDOZA HEPATICĂ LA COPII

**V. Moșin, Alina Hotineanu**  
PARTICULARITĂȚILE CLINICO-IMUNOLOGICE ȘI  
TRATAMENTUL PRIN REPRODUCERE ASISTATĂ A  
INFERTILITĂȚII TUBARE

#### PAGINILE ISTORIEI

**Mark Ștemberg**  
NICOLAE TESTEMIȚANU –  
PERSOANĂ NEORDINARĂ

**50 Lilia Romanciuc, Ninel Revenco**  
VALUE OF HAEMODYNAMIC CHANGES AND  
PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY IN  
DEVELOPMENT OF VEGETATIVE DISORDERS IN  
CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND  
FUNCTIONAL HEART DISTURBANCES

**57 V. Moșin, Natalia Sorici, Maria Croitoru, Zinaida Ciorap,  
Victoria Răcilă, Elizaveta Rasohin**  
PREGNANCY EVOLUTION AND CHILDBIRTH  
OCCURRING AFTER IVF

**61 Victoria Sacară, Aurelia Spătaru, V. Burgoci, S. Groppa,  
Maria Duca, V. Moșin**  
ANALYSIS OF MODIFYING ACTION OF NITRIC  
OXIDE SYNTHETASE GENE ON MYOPATHIC  
PROCESS

**67 V. Petrovici, V. Babuci, Ș. Samciuc,  
Ecaterina Nedbailo, Olga Tcacenco**  
MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE  
GERMINATIVE ELEMENTS VITALITY AND OF  
PHARMACEUTICAL REMEDIES WITH  
SCOLICID EFFECT TESTED IN VITRO ON  
METACISTOD IN THE LIVER HIDATIDOZA  
AT CHILDREN

**76 V. Moșin, Alina Hotineanu**  
CLINICAL-IMMUNOLOGICAL PARTICULARITIES  
AND ASSISTED REPRODUCTION TREATMENT  
OF TUBAL INFERTILITY

#### PAGES OF HISTORY

**83 Mark Stemberg**  
NICOLAE TESTEMIȚANU –  
EXTRAORDINARY PERSON



#### COLEGIUL DE REDACȚIE

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

#### CONSILIUL DE REDACȚIE

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

#### 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. 304, tiraj 500 ex.  
Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.



© P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș, Dorina Rotaru

P. Stratulat, Ala Curteanu, Tatiana Carauș, Dorina Rotaru  
**RĂSPUNSUL INFLAMATOR AL NOU-NĂSCUTULUI  
ÎN CAZUL INFECȚIEI ȘI ASFIXIEI**

*IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**SUMMARY**

**INFLAMMATORY RESULT IN CASE OF INFECTION AND ASPHYXIA IN THE NEWBORN**

**Key words:** newborn, infection, asphyxia, inflammatory cytokines

**Background:** *Cytokines are polypeptides that affect long-term development events such as proliferation, differentiation, and cell survival, as well as short-term events as modulation of synaptic activity and inflammatory responses.*

*The goal of the study was to examine the implication of inflammatory cytokines in the evolution of the infection and birth asphyxia in the neonate.*

**Material and methods.** *Out of a number of 112 of newborns, 39 of them have suffered asphyxia at birth, and 63 babies - maternal-foetal infection, we studied the inflammatory cytokines (IL-6, TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-8).*

**Results:** *The clinical and the practical data have shown that in the early neonatal period it has evolved the most difficult in premature newborns who suffered severe asphyxia at birth, followed by those with infection. The level of lactat, being a couple of times higher in study groups in comparison with the standard level is presented as a marker of hypoxia / hypo-perfusion tissue, including SNC.*

**Conclusions:** *It was determined that the high level of IL-1 $\beta$  may serve as index which characterizes mostly the hypoxic statuses, regardless of cases of infection, while IL-6 showed high levels in both maternal-foetal infections as well as in severe asphyxia, a situation which is explained by the fact that the amount of the diagnosed value of IL-6 may be affected by the physiological severe status of the disease and risk index.*

Începând cu anul 1990 mortalitatea neonatală precoce în Republica Moldova s-a redus considerabil, înregistrând o descreștere stabilă din anul 2000 în categoria de greutate a copiilor de la 500 g (de la 9,3‰ în 2001 la 6,2‰ 2009) datorită implementării cu succes a reformelor în asistența medicală acordată nou-născutului.

În pofida acestei dinamici încurajatoare, sănătatea, starea de bine și supraviețuirea copilului nou-născut sunt supuse multor riscuri în primul an și, în special, prima lună de viață.

Decesele neonatale pe seama prematurilor în republică au constituit 50% în anul 2004 și 62,5% în anul 2009. La copiii născuți înainte de termen principalele trei cauze de bază de deces sunt prezentate de SDR (32,7%), infecții (16,8%) și malformații (15,5%) în 2005.

Morbiditatea generală a nou-născuților în 0-6 zile de viață a crescut în ultimii 15 ani de la 203,1‰ (1990) la 267,85‰ (2009), mai ales pe seama prematurilor (605,1/1000 în anul 1990, comparativ cu 1997,88/1000 în 2009), ceea ce este o creștere de 3 ori.

Problema patologiei infecțioase a copilului prematur capătă o importanță majoră în republică. Consecințele acestei patologii includ decesul, numeroase com-

plicații, afectarea dezvoltării somatice și neurologice.

Citokinele joacă un rol esențial în maturarea progeniturilor din măduva osoasă, în imunitatea înăscută și maturarea imunității antigen specifice adaptive. Citokinele de inflamație sunt mediatori ai comunicației între celule și organism. Aceste glicoproteine produse ca răspuns la o agresiune sau la o stimulare celulară reprezintă suportul molecular al cooperării celulare. Ele poartă numele de interleukine (IL) și sunt produse de leucocite pentru a acționa asupra altor leucocite. Dacă există o stare inflamatorie în organism, consecutiv unei agresiuni infecțioase, există o producție secvențială a acestor mediatori, care intră succesiv în "cascada inflamatorie". Patru dintre citokine par a juca un rol esențial: Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1- $\beta$ , IL-6, IL-8 [6]. Ca răspuns la antigenul endotoxinei bacteriene macrofagele tisulare activate produc TNF și IL-1. Aceste citokine proinflamatorii stimulează celulele endoteliale pentru a evidenția receptorii pentru adeziunea moleculară intercelulară a leucocitelor. Aceasta inițiază cascada inflamatorie ce crește producerea de IL-6, IL-8 și chemokine [3].

Citokinele sunt polipeptidele care afectează evenimentele developmentale de lungă durată (proliferarea,

diferențierea și supraviețuirea celulelor) la fel ca și cele imediate (modularea activității sinaptice, răspunsul inflamator). Ele își exprimă acțiunea prin celulele sistemului imun și celulele rezidente ale creierului, inclusiv ale glii și neuronilor.

IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  exacerbează inflamația locală prin activarea astrocitelor și microgliei și induc alte citokine și hemochine în modelele neonatale de hipoxie-ischemie (HI) și ischemie focală.

Tratarea citokinelor Th1 IL-1 $\beta$ , IL-6 și TNF- $\alpha$  sau Th2 IL-10 înaintea stimulentei excitotoxice la animale exacerbează semnificativ severitatea leziunii și crește densitatea microgliei activate. Citokina Th2 IL-10, la rândul ei, poate inversa leziunea cauzată de IL-1 $\beta$  și IL-6 administrată după HI. Celulele microgliale activate încă pentru un timp lung se vor prezenta ca o leziune uniformă în condiție neurodegenerativă acută sau cronică și se crede că afectează advers repararea insultului la adult. Activarea microgliei este rapidă la nou-născut și are loc după o ischemie focală tranzitorie, HI și afecțiune excitotoxică.

Interleukinele sunt utilizate frecvent în calitate de teste pentru diagnosticul precoce al infecției în perioada perinatală.

**Scopul prezentului studiu** a fost de a cerceta implicarea interleukinelor în răspunsul antiinflamator în cazul infecției materno-fetale și asfixiei-ischemiei la nou-născut.

**Materiale și metode.** Am realizat un studiu prospectiv pe 112 nou-născuți, din care 39 nou-născuți (lotul I) au suferit asfixie la naștere (din ei 9 copii (lot IA) - asfixie severă și 30 copii (lot IB) - asfixie gravă medie) și 63 copii - infecție materno-fetală (lotul II). La rândul lor loturile IA și IB au fost divizate în două subloturi având la bază vârsta gestațională a copilului. Cei 9 copii din lotul IA erau în preponderență prematuri (7 copii) și 2 copii la termen, iar, respectiv, 30 copii din lotul IB - 20 copii prematuri și 10 la termen. Toți copiii care au realizat infecții au fost născuți înainte de termen.

Tuturor copiilor li s-au prelevat: hemoleucograma, echilibrul acido-bazic (pH, BE), li s-a colectat lactatul în primele 30 minute de viață prin metoda capilarului (70  $\mu$ l).

De asemenea la toți copiii luați în studiu li s-au prelevat interleukinele în primele 48 ore de viață (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 și TNF- $\alpha$ ). În calitate de control am utilizat valorile limită fixe pentru interleukine la copiii cu greutate mică la naștere (P.C. Ng, S.H. Cheng, 1997), care alcătuiesc pentru IL-6 31 pg/ml, TNF $\alpha$  17 pg/ml, IL-1 $\beta$  1 pg/ml și sunt similare celor recomandate de producători (IL-6 13 pg/ml, TNF $\alpha$  16 pg/ml, IL-1 $\beta$  4 pg/ml).

Copiii care au suferit de infecții le-a fost colectată suplimentar hemocultura, proteina C reactivă (PCR) și trombocitele.

### Rezultate obținute și discuții.

Toți copiii incluși în studiu s-au aflat după naștere în secțiile de terapie intensivă ale Institutului. În marea majoritate a cazurilor nou-născuții extrem de prematuri (v.g. sub 29 săptăm.) au alcătuit numărul cel mai mare de cazuri în toate grupurile de studiu, îndeosebi a celor cu asfixie severă (77,7%) și infecție (47,6%), fiind urmași de prematurii cu v.g. 29-31 săptăm. (39,7%) numai în lotul copiilor cu infecții (II), explicație fiind starea joasă imunologică și nutrițională a lor. A treia parte din copiii născuți în asfixie de gravitate medie (33,3%) și respectiv, a cincea parte (22,2%) din cei cu asfixie severă s-au născut la termen. Constatările menționate s-au reflectat și în repartizarea nou-născuților pe loturi și subloturi conform greutății medii la naștere, astfel cea mai mică înregistrându-se în lotul IA-prematuri (834,6 g), IB-prematuri (1188,05 g) și lotul II (1215,7 g).

Analiza datelor scorului mediu Apgar arată nivelul lui cel mai jos în minutele 1 și 5 de viață în lotul copiilor IA-la termen (1,5 / 2,5 puncte), apoi în lotul II, cu infecții, (2,04 / 2,55 puncte) și cei IA-prematuri (2 / 2,7 puncte). Datele recente din literatură au demonstrat că nu există o corelare între scorul Apgar la 1 minut și severitatea asfixiei, scorul Apgar putându-se corela doar cu vârsta de gestație a nou-născutului și nu cu gradul de acidoză din sângele din cordon. Starea gravă a copiilor, asocierea altor maladii, insuficiența poliorganică au condiționat decesul tuturor copiilor din lotul IA (100%) și sub 50 la sută din cazuri al celor din loturile IB-prematuri (45%) și II (41,26%) (Tabelul 1).

Tabelul 1

Vârsta de gestație, greutatea, scorul Apgar al copiilor din loturile de studiu

Loturi	Lotul I				Lotul II, n=63	
	Lotul IA, n=9		Lotul IB, n=30			
	Asfixie severă		Asfixie medie gravă		Infecție IIIU	
Nr. cazuri examinate	Prematuri, 7	Termen, 2	Prematuri, 20	Termen, 10	Abs.	%
V.G., săptăm. <29 săptăm.	7 - 77,7%	0	12-40%	0	30	47,6
29-31 săptăm.	0	0	4-13,3%	0	25	39,7
32-34 săptăm.	0	0	4-13,3%	0	7	11,1
35-37 săptăm.	0	0	0	0	1	1,58
la termen	-	22,2%	-	33,3%	0	0
Greutatea medie la naștere, g	834,6	3945,5	1188,05	3226,6	1215,7	
Apgar mediu, 1 și 5 min	2 / 2,7	1,5 / 2,5	3,5 / 5,2	4,2/5,6	2,04 / 2,55	
Decedați	7-100%	2-100%	9-45%	0	26	41,26%
Supraviețuiți	0	0	11-55%	10-100%	37	58,7%

Encefalopatia hipoxiischemică s-a stabilit la 22,2% copii cu asfixie gravă și 30% copii cu asfixie grav medie.

Cel mai jos pH mediu s-a întâlnit la prematuri (6,92) și la copiii născuți la termen (6,96) cu asfixie severă din lotul IA. Valorile medii ale pH în limitele 7,14 – 7,18 s-au întâlnit la copiii născuți în asfixie medie gravă, iar la cei cu infecție materno-fetală el a fost de 7,39.

Valorile medii ale excesului de baze (BE) au alcătuit cifre înalte la nou-născuții din toate loturile, cele mai mari fiind înregistrate la nou-născuții cu asfixie severă în ambele subloturi (IA la termen -16,85 și la cei prematuri -15,73).

Astfel, combinarea pH-ului scăzut sub 7 cu exces de baze peste -12, ce caracterizează o acidoză metabolică severă și decompensată, indică asupra echilibrului acido-bazic profund dereglat îndeosebi în sângele copiilor lotului IA-prematuri (Tabelul 2).

Monitorizarea perfuziei tisulare este esențială pentru recunoașterea precoce a deficitului circulator, pentru instituirea tratamentului corespunzător și evalu-

area răspunsului la el. Pentru depistarea hipoperfuziei tisulare la nou-născut se utilizează lactatul sangvin. Studiile experimentale au demonstrat că gradul de creștere a lactatului este proporțional severității deficitului de oxigen și descreșterii în aportul de oxigen și prognosticul rezultatelor. Hiperlactatemia la internarea în unitatea de terapie intensivă este asociată cu o mortalitate înaltă la copii cu șoc septic, la nou-născuți cu SDR și cu necesitatea transfuziei sangvine. În practica clinică, prezența acidozei și, în particular, excesul de baze negativ este deseori atribuit să reflecte perfuzia tisulară deficitară și hiperlactataemia.

Deoarece pentru definirea hiperlactatemiei la nou-născuți se folosesc concentrațiile lactatului sangvin mai mari de 2,5 mmol/l, se poate observa că nivelele cele mai înalte de lactat au fost determinate în descreștere la copiii din loturile IA-la termen (13,75 mmol/l), IA-prematuri (10,5 mmol/l), IB-la termen (8,66 mmol/l), iar cea mai joasă la nou-născuții cu infecție din lotul II (5,5 mmol/l).

Tabelul 2

### Rezultatele echilibrului acido-bazic și lactatului la copiii din loturile de studiu

Loturi	Lotul IA n=9, Asfixie gravă		Lotul IB n=30, Asfixie medie gravă		Lotul II Infecție IIU, n=63	
	Prematuri, 7	Termen, 2	Prematuri, 20	Termen, 10	Abs.	%
Nr. cazuri examinate	6,92	6,96	7,14	7,18	7,39	
pH mediu în raport cu VG	6,92	6,96	7,14	7,18	7,39	
pH 7,2-7,25	0	0	1 – 50%	5-50%	45	88,9
pH 7,19-7,10	0	1-50%	5-25%	3-30%	6	9,5
pH < 7,1	7-100%	1-50%	6-30%	1-10%	5	7,9
BE > -12	6-85,7%	2-100%	10-50%	8-80%	26	41,3
BE mediu	-15,73	-16,85	-11,3	-14,29	-10,07	
Lactat, mmol/l	10,5	13,75	7,39	8,66	5,5	

Din factorii infecțioși materni la nou-născuții care au dezvoltat infecție după naștere (lotul II) putem menționa: perioada alichidiană  $\geq 18$  ore (41,3%), lichidul amniotic tentat sau meconial (14 - 22,2%), corioamnionita și pielonefrita (cistita) maternă în acutizare (7-11,1%), polihidramniosul și colpita purulentă, ambele în 9,5% cazuri. Calculul raportului imature la totale circa 0,2 a identificat valori mărite la 16 – 25,4% cazuri, iar a PCR la 8 – 12,7% cazuri.

Citokinele inflamatorii sunt mediatori comunicației între celule și organism. Producția secvențială a acestor mediatori are loc în cazurile prezenței stărilor inflamatorii în organism ca urmare a unei agresii infecțioase. Deoarece patru dintre citokine par a juca un rol esențial în acest mecanism: TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$ , IL6 și IL8 ne-am pus ca scop să studiem implicarea lor în procesul infecțios precum și în cazurile de suferință acută asfictică în loturile examinate de copii.

Familia interleukinelor IL-1 reprezintă un grup de citokine proinflamatoare strâns legate de dezvoltarea sepsisului, incluzând IL 1- $\alpha$ , IL 1- $\beta$  și IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), ultimul fiind în exces substanțial peste valorile IL1- $\beta$  în sepsis [3]. Interleukina 6 (IL-6) este un parametru sensibil pentru diagnosticul infecției neonatale bacteriene. Combinată cu C-proteină reactivă, pare a fi instrumentul ideal de diagnostic [2]. Factorul tumoronecrotic FTN este o citokină proinflamatorie care

stimulează producerea IL-6 și are un spectru larg de acțiuni biologice asupra celulelor-țintă. Nou-născuții ce dezvoltă infecție precoce se nasc cu concentrații înalte ale FTN, comparativ cu cei fără infecție. Există evidențe curente conform cărora IL-8 reprezintă un marker suplimentar al infecției pentru evaluarea sepsisului neonatal. Măsurările în serie precum și utilizarea combinată a tuturor acestor markeri este eficientă pentru determinarea necesității tratamentului antibacterian sau sistarea lui.

Este cunoscut faptul că cinetica IL-6 în primele 48 ore de viață a copilului sănătos născut la termen este diferită de cea a copilului aproape de termen, sugerând un efect dependent de vârsta gestațională a IL-6 în primele 48 de ore [2].

Datele incluse în tabelul 3 arată că nivelul tuturor citokinelor examinate în loturile copiilor cu asfixie și infecție depășește de zeci de ori valorile limită ale producătorilor și altor studii.

Nivelul IL-1 $\beta$  a înregistrat nivelul cel mai înalt la copiii ce au suferit o asfixie acută la naștere (195,5 $\pm$ 53,47), cu o diferență semnificativă comparativ cu nivelul înregistrat la copiii lotului IB (113 $\pm$ 62) și II, prezentându-se în acest caz în calitate de marker mai sensibil către acțiunea hipoxiei-ischemiei. Nivelul mediu al acestei interleukine a fost cel mai jos la nou-născuții cu infecție materno-fetală (90,2 $\pm$ 20,62), comparativ cu cel al altor loturi.

Datele noastre se racordează cu cele ale autorilor [9], care indică că concentrațiile plasmatice a IL-1 $\beta$  la copiii infectați au fost remarcabil mai joase comparativ cu ale pacienților adulți cu sepsis, fapt care se explică prin capacitatea inadecvată a monocitelor la copiii prematuri să secrete IL-1 $\beta$  la răspunsul febril în timpul sepsisului și de aceea nu este surprinzător că IL-1 $\beta$  a fost un marker indiferent față de infecție.

Nivelul IL-6 a avut nivelul cel mai înalt la nou-născuții cu infecție materno-fetală (237,93  $\pm$  52,98), fiind urmat de cel din lotul copiilor cu asfixie severă (205,5  $\pm$  119,7).

Există date conform cărora credibilitatea testelor de laborator pentru diagnosticul diferențial al răspunsului sistemic infecțios față de cel non-infecțios este foarte diferită și reflectă diferențele în severitatea inițială și statutul de risc independent de prezența infecției. Într-un studiu a fost evaluată influența severității maladiei asupra IL-6 în caz de sepsis în primele 48 de ore

de viață a copiilor în stare critică internați în unitatea de terapie intensivă cu utilizarea scorurilor SNAP și SNAP-PE. Datele obținute au arătat că IL-6 crește în prezența infecției bacteriene și că această creștere este independentă de severitatea maladiei. Totuși studiul a demonstrat că severitatea maladiei a avut potențial de a confunda concentrațiile de IL-6 la copiii fără infecții: cu cât mai mare a fost severitatea maladiei cu atât mai înaltă a fost concentrația IL-6 după naștere. Concluzia studiului a fost că valoarea diagnostică a IL-6 poate fi afectată de severitatea fiziologică a maladiei și indicii de risc. În așa mod ținând cont de faptul că starea copiilor afectați de asfixie a fost cea mai gravă, soldându-se cu decesul tuturor nou-născuților din lotul IA, această situație s-a exprimat prin concentrația maximă a IL-6, chiar mai înaltă ca în lotul copiilor cu infecție. Aceste date explică variația nivelului IL-6 și la nou-născuții cu asfixie de diferită severitate (Tabelul 3).

Tabelul 3

### Valorile citokinelor proinflamatoare la nou-născuții examinați

Loturi	Lotul IA, n=9 Asfixie gravă	Lotul IB, n=30 Asfixie medie gravă	Lotul II, n=63 Infecție IIU
IL-1 $\beta$	195,5 $\pm$ 53,47*	113 $\pm$ 62	90,2 $\pm$ 20,62
IL-6	205,5 $\pm$ 119,7*	152 $\pm$ 49,77	237,93 $\pm$ 52,98*
IL-8	-	-	226,41 $\pm$ 23,2
TNF	-	-	49,5 $\pm$ 17,6

Astfel, evaluarea concentrației citokinelor proinflamatoare a permis să scoatem în evidență asemenea particularități ale lor ca răspunsul diferențiat al citochinelor în cazul maladiilor de diferită severitate fiziologică și indici de risc, care s-a reflectat în creșterea nivelului IL-6 mai întâi în caz de infecție și în rândul doi în asfixia severă soldată cu deces; asocierea dintre IL-1 $\beta$  cu hipoxia / asfixia, precum și a IL-8 și THF- $\alpha$  cu infecția.

Rezultatele studiului au permis să tragem următoarele concluzii:

1. Nivelul cel mai înalt al IL-6 la nou-născuții cu infecție materno-fetală corelează cu reacțiile inflamatorii la copil.

2. Nivelul înalt al IL-6 la nou-născuții cu asfixie severă la naștere arată răspunsul diferențiat al citokinelor în cazul maladiilor de diferită severitate fiziologică, cum ar fi asfixia severă soldată cu deces.

3. Nivelul înalt al IL-1 $\beta$  poate servi drept marker ce caracterizează preponderent afecțiunile hipoxice.

4. Nivelul lactatului, fiind de câteva ori mai înalt în grupurile de studiu comparativ cu valorile normale, este un marker al hipoxiei / hipoperfuziei tisulare, inclusiv ale SNC.

#### Bibliografie

1. **Christian Buck et al.** Interleukin-6: A Sensitive Parameter for the Early Diagnosis of Neonatal Bacterial Infection. University of Ulm, Department of Pediatrics, Ulm, Germany; 1993; F-Hoffmann LaRoche Ltd, Pharmaceutical Research-New Technologies, Basel, Switzerland

2. **Claudio Chiesa et al.** C-Reactive Protein,

Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal Period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. National Research Council, Rome, Italy

3. **Mishra UK et al.** Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. Melbourne, Australia 2005

4. **Mehr S. et al.** Interleukin-6, and interleukin-8 in new born bacterial infection! J.Perinatol, 24.2001

5. **Silveira R C et al.** Evaluation of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1- $\beta$  for early diagnosis of neonatal sepsis. Acta pediatri. 88, 1999.

6. **Cristina Popescu-Ialomița** Septicemia neonatală, metode moderne de diagnostic și tratament, București, 2007

7. **Strait R T, Kelly V.P.** Tumor necrosis-alpha, interleukin-1, and interleukin-6 levels in febrile young children with and without occult bacteremia. Pediatrics 104, 1999

8. **M. Khassawneh, W.A. Hayajneh, H. Kofahi, Y. Khader, Z. Amarin, A. Daoud.** Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Jordan University of Science and Technology, 3<sup>rd</sup> ed, Jordan, Scand J Immunol. 2007 Feb;65 (2)

9. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birth weight infants. Arc. Of Disease in Childhood, 1997; 77: F221-F227

Recepționat 29.08.2010

P. Stratulat, T. Carauș, A. Curteanu, D. Cozma

**INCIDENȚA SEPSISULUI NEONATAL TARDIV ÎN SECȚIILE REANIMARE ȘI TERAPIE INTENSIVĂ**  
*IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova*

**SUMMARY**

**THE INCIDENCE OF LATE NEONATAL SEPSIS IN THE NICU**

**Cuvinte cheie: sepsis neonatal, rezistență antimicrobiană, sepsis Gram negativ**

*The study has been effectuated for describing the evolution of late neonatal sepsis at babies with LBW, isolated bacterial spectrum in cases of neonatal sepsis (positive by blood cultures), use of antibiotics and sensitivity of germs for these preparations.*

**Material and methods:** *A prospective study of cohort that included 190 babies admitted in resuscitation and intensive therapy wards, stage II of the Institute of Mother and Child care, took place during the 2009 year. For evaluating each case apart an electronic form that included general characteristics, extragenital and obstetrical anamnesis data, evolution of pregnancy and delivery, newborn data, results of bacterial profile at blood cultures, usage of antibacterial preparation was elaborated. The study was conducted according to the newborn weight at birth; we performed three types of comparisons: 1) general demographic data – mother and newborn data, 2) blood culture bacterial profile, 3) antibacterial preparation profile.*

**Results:** *Among frequent risk factors associated to sepsis are the following: infectious maternal pathology, early rupture of membranes, prolonged aliqiduan period, choriomnionitis and hyperthermia at birth. Clinical manifestations distributed to organs and systems: respiratory manifestations occupy the first place (68.9%), followed by digestive ones (10.5%), cardio-vascular (6.3%) and instability of temperature (5.2%). High incidence of bacterial strains cultivated in blood cultures of newborns at NICU stage II - 30% for different microbial agents resistant to antibiotics. Cultivated microbial strains had low sensibility for ampiciline, oxaciline and high sensibility for ciprofloxaciline, prepenem, gentamicine.*

**Conclusions:** *Late sepsis in NICU is being increasing and constitutes 9.4% / 1000 at LBW babies in the resuscitation and neonatal intensive therapy care.*

Ratele înregistrate ale infecției asociate cu asistența medicală în îngrijirea neonatală oscilează de la 6 până la 8,9 la 1000 pacienți-zile. În particular, nou-născuții cu greutate foarte mică la naștere, cu o vârstă gestațională redusă sunt supuși unui nivel înalt de risc, deoarece necesită îngrijire mai îndelungată în secțiile de neonatologie, fiind expuși la proceduri invazive și având un sistem imunitar imatur, precum și niveluri reduse de anticorpi obținuți pe cale transplacentară [Walter Zingg et al.].

Sepsisul neonatal continuă să fie o cauză importantă de morbiditate și mortalitate printre nou-născuți, în special în rândul sugariilor cu greutate foarte mică la naștere. Incidența globală a sepsisului neonatal tardiv (SNT) în SUA în ultimii 10 ani este de 1 - 2 cazuri / 1000 născuți vii; incidența este de 10 ori mai crescută printre sugarii cu greutate extremă de mică la naștere [1,2,3,4]. Factorii epidemiologici de risc pentru SNT au fost definiți și de resurse considerabile folosite la identificarea și evaluarea copiilor cu risc de SNT. Printre sugarii cu greutate extrem de mică la naștere, mortalitatea este mult mai mare: constituind 35% dintre sugari

cu VLBW care au avut SNT conform datelor NICHD. În cele din urmă, neonatală supraviețuitorii cu SNT ar putea avea grave sechele neurologice și afecta dezvoltarea neuro-motorie a copilului cu greutate mică la naștere [1,8,6,9,7].

O analiză comprehensivă recentă a septicemiei neonatale oferă o descriere utilă a distribuției agenților patogeni în infecțiile sangvine din cadrul secției de terapie intensivă neonatală. În cadrul grupului cu septicemie cu debut timpuriu, a predominat streptococul de grup B (47%), urmat de *Escherichia coli* (23%), specia *Staphilococcus* (13%) și agenții Gram-negativi alții decât *E. Coli* (8%). Organismele predominante în grupul cu septicemie cu debut mai târziu au fost stafilococii coagulazonegativi (CoNS) (39%), urmate de *E. coli* (9%) și *Candida albicans* (9%). Această constatare a fost confirmată de alții, cu aproape toate CoNS izolate fiind rezistente la metilicilină. Bizzarro și alții a identificat o creștere semnificativă în cazurile cu debut târziu, începând cu 1979 și până în 2003, în cea mai mare parte, cu specii simbiote. Nu avem relatări recente privind VAP, dar un studiu din anul 2003 a relatat în cea mai mare parte

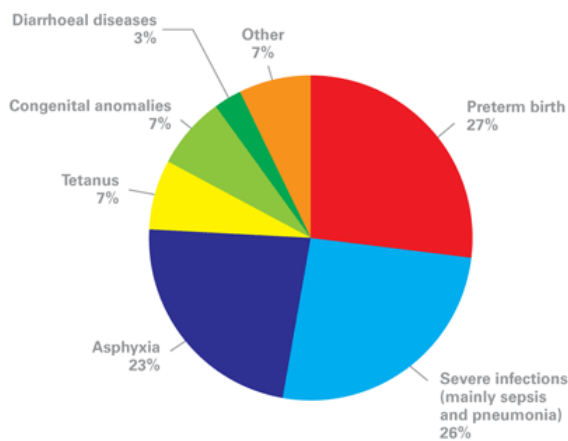


Fig.1. Cauza de deces a nou-născuților în lume

culturi polimicrobiene cu *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. și *Klebsiela* spp., ca organisme predominante [Walter Zingg et al.].

În ciuda avansărilor înalte în terapia antimicrobiană, măsurilor de supraviețuire a nou-născuților și depistarea precoce a factorilor de risc, septicemia continuă să fie o cauză majoră de mortalitate (locul II) și morbiditate în rândul nou-născuților în lume (fig.1).

Nou-născuți sunt deosebit de vulnerabili la infecții din cauza barierei imunitare precare. În plus, mai mulți factori de risc au fost identificați atât la nou-născuți cât și printre mamele lor făcându-i susceptibili către infecții. Un spectru larg de microorganisme a fost descrise pentru cazurile de septicemie neonatală și acest spectru se schimbă în funcție de mediul geografic. În plus, microorganismele izolate sunt adesea rezistente la mai multe preparate antimicrobiene, ceea ce face dificil tratamentul și fiind asociate cu sechele grave. Astfel monitorizarea bacteriologică a profilului bacterian în secțiile neonatale și utilizarea rațională a preparatelor antibacteriene este crucială.

**Scopul studiului:** prezentul studiu a fost efectuat pentru a descrie evoluția sepsisului neonatal tardiv printre copii cu GMN; spectrul bacterian izolat în cazurile de septicemie neonatală (positive prin hemocultură), utilizarea antibioticelor și sensibilitatea germenilor la aceste preparate.

**Material și metode:** S-a fost efectuat un studiu prospectiv de cohortă, care a inclus 190 copii admiși în secția de reanimare și terapie intensivă etapa II a ICȘOSM-șiC pe parcursul anului 2009. Pentru evaluarea fiecărui caz a fost elaborată o anchetă electronică ce a inclus caracteristicile generale, datele anamnezei extragenitale și obstetricale, evoluția sarcinii și nașterii, datele despre nou-născut, rezultatele profilului bacterian în hemoculturi, utilizarea preparatelor antibacteriene.

Studiul s-a efectuat în funcție de greutatea copilului la naștere; am efectuat trei tipuri de comparații: 1) *date demografice generale* – datele mamei și nou-născuților; 2) *profilul bacterian al hemoculturilor*; 3) *profilul preparatelor antibacteriene*.

**Rezultate:** Conform datelor analizate din tabelul 1, 30% din copii proveneau din mediul urban, vârsta medie a mamei – 25,9 ani; numărul mediu de sarcini – 2,5; numărul mediu de nașteri – 1,7; în 0,4 cazuri mamele au avut în anamneză avorturi spontane și medicale.

Complicații infecțioase în timpul sarcinii s-au întâlnit în 31,0 cazuri, cu o rată mai înaltă în I și al II lot, ceea ce ne vorbește că acești copii sunt din grupul de risc de a dezvolta patologie infecțioasă. În grupurile studiate s-a constatat mai frecvent – RPPA (34,7%) cu o durată a perioadei alichidiene în medie de 121,0 ore; la fel cu o rată mai crescută a acestui indicator pentru I lot – 153,0 ore. 30% din copiii studiați au fost extrași prin operație cezariană; procentul cel mai înalt al operațiilor cezariene s-a întâlnit în lotul II și III, probabil reieșind din considerentele șansei de supraviețuire a nou-născuților.

Hipertermia maternă în naștere și corioamionita s-a depistat doar în 1,0% cazuri. Mamele acestor copii au primit preparate antibacteriene intrapartum în 25,7% cazuri; cele mai frecvente preparate utilizate au fost: *cefazolina*, *tricaxona*, *eritromicina*, *ceftriaxona*, *B-intaz*, *ciprinolul* ș.a.

Analizând datele despre nou-născut s-a constatat că predomină băieții în lotul III față de lotul I și II. Greutatea medie a copiilor din studiu a constituit 1424,3 grame. Toți copiii din studiu fiind repartizați pe loturi, au avut un scor Apgar jos și descrescând odată cu descrescerea greutății, ceea ce ne vorbește despre o stare gravă la naștere. La fel acești copii au avut indici crescuți ai scorurilor Silverman și Downes, în medie – 3,3 și 4,2 puncte. În 98% cazuri acești copii au avut o stare gravă și foarte gravă.

Manifestările clinice fiind repartizate pe organe și sisteme s-a constatat că pe primul loc se plasează manifestările respiratorii (68,9%), fiind urmate de cele digestive (10,5%), apoi cardiovasculare (6,3%) și instabilitatea temperaturii (5,2%).

Incidența sepsisului tardiv constituie 9,4% cazuri în secția reanimare și terapie intensivă printre copii cu greutate mică la naștere.

Durata medie de aflare a acestor copii în staționar a constituit la I etapă – 4,9 zile și la etapa a II-a – 29,5 zile și care era mai înaltă în loturile I și II. Rata mortalității pe studiu a constituit 110,5%, cu o mortalitate mai crescută în I și al III-lot (tabelul 2).

Tratamentul infecției depinde mult de tipul agentului depistat, forma maladiei și sensibilitatea tulpinii bacteriene la antibiotic. Vom prezenta o descriere a rezultatelor hemoculturii la nou-născuți.

Contaminarea hemoculturii a avut loc preponderant pe contul stafilococilor coagulazo-negativi (*S. epidermalis*, *S. saprofiticus*, *S. hominis*) și culturilor Gram-negative (*Bacillus*, *Enterococcus*, *Ent. agglomerans*, *Kl. Pneumonia*, *E.Coli*) și A. Lwoffii, A. Viridans. Rata hemoculturilor pozitive la nou-născuți secției REA TI pe loturi: I lot – 52,6%; lotul II – 20,5% și lotul III – 35,7%, cu o medie pe întreg studiul de 30,0%. Prevalența culturilor



Tabelul 1

## Factorii perintali asociați septicemiei

Indicatorii	≤1000g Nr.	≥1001-1500 g	≥1501 g	Total
<b>Nr. total copii</b>	<b>25</b>	<b>96</b>	<b>68</b>	<b>190</b>
<b>I. Date materne</b>				
<b>Localitatea</b>				
- <i>urban</i>	4 (16)	32 (33,3)	22 (32,3)	<b>57(30,0)</b>
- <i>rural</i>	21 (84)	64 (66,6)	48 (67,6)	<b>133 (70,0)</b>
<b>Vârsta mamei (ani)</b>	26,65	26,54	23,8	<b>25,9</b>
<b>Numărul de sarcini</b>	2,7	2,69	2,15	<b>2,5</b>
<b>Numărul nașteri</b>	1,7	1,86	1,54	<b>1,7</b>
<b>Nr. avorturi spontane</b>	0,2	0,44	0,35	<b>0,4</b>
<b>Nr. avorturi medicale</b>	0,6	0,43	0,22	<b>0,4</b>
<b>Complicații infecțioase la mamă în timpul sarcinii</b>	8 (32,0)	31 (32,2)	20 (29,4)	<b>59 (31,0)</b>
<b>Utilizarea preparatelor antibacteriene în sarcină</b>	3 (60,0)	2 (2,08)	1 (1,47)	<b>6 (3,1)</b>
<b>RPPA (≥18 ore)</b>	6 (24,0)	33 (34,3)	27 (39,7)	<b>66 (34,7)</b>
<b>Per. alichidiană (ore)</b>	153,0	128,0	89,2	<b>121,0</b>
<b>Modul de naștere:</b>				
- <i>vaginală</i>	14 (56,0)	56 (58,3)	45 (66,1)	<b>115 (60,5)</b>
- <i>vaginală în prezența pelviană</i>	8 (32,0)	6 (6,2)	3 (4,4)	<b>17 (8,9)</b>
- <i>OC planică</i>	-	18 (18,7)	1 (1,5)	<b>19 (10,0)</b>
- <i>OC urgentă</i>	3 (12,0)	16 (16,6)	19 (27,9)	<b>38 (20,0)</b>
<b>Hipertermie în naștere</b>	1 (4,0)	1 (1,0)	-	<b>2 (1,05)</b>
<b>Corioamnionită maternă</b>	1 (4,0)	2 (2,0)	-	<b>3 (1,57)</b>
<b>Utilizarea glucocorticoizilor</b>	10 (40,0)	36 (37,5)	14 (20,5)	<b>60 (31,5)</b>
<b>Utilizarea antibioticelor intra-partum</b>	13 (52,0)	24 (25,0)	12 (17,6)	<b>49 (25,7)</b>
<b>Monitorizarea nașterii</b>	23 (92,0)	94 (95,9)	66 (97,0)	<b>184 (96,8)</b>
<b>Nașteri la domiciliu</b>	2 (8,0)	2 (4,0)	2 (2,9)	<b>6 (3,1)</b>
<b>Termenul de gestație (s.g.)</b>	27,0	30,1	31,8	<b>30,9</b>

Tabelul 2

## Factorii perintali asociați septicemiei

Indicatorii	≤1000g Nr.	≥1001-1500 g	≥1501 g	Total
<b>Nr. total copii</b>	<b>25</b>	<b>96</b>	<b>68</b>	<b>190</b>
<b>I. Date neonatale</b>				
<b>Sexul</b>				
- <b>masculin</b>	12 (48,0)	46 (47,9)	39 (57,3)	<b>97 (51,0)</b>
- <b>feminin</b>	13 (52,0)	51 (52,0)	29 (42,6)	<b>93 (48,9)</b>
<b>Greutatea (grame)</b>	905,0	1295,1	1642,82	<b>1424,3</b>
<b>Talia</b>	34,8	38,9	41,3	<b>39,7</b>
<b>PC</b>	23,8	27,2	28,9	<b>27,7</b>
<b>PT</b>	21,2	24,1	26,1	<b>24,9</b>
<b>Scor Apgar</b>				
- <b>1 min</b>	5,4	6,5	6,0	<b>6,0</b>
- <b>5 min</b>	6,2	6,6	6,9	<b>6,7</b>
<b>Scorul Silverman</b>	4,3	3,4	3,5	<b>3,3</b>
<b>Scorul Downes</b>	5,0	3,1	3,0	<b>4,2</b>
<b>Starea generală a copilului:</b>				
- <i>extrem de gravă</i>	-	1 (2,0)	2 (2,9)	<b>3 (1,5)</b>
- <i>foarte gravă</i>	23 (92,0)	66 (68,7)	36 (52,9)	<b>127 (66,8)</b>
- <i>gravă</i>	2 (8,0)	27 (28,1)	29 (42,6)	<b>58 (30,5)</b>
- <i>gravitate medie</i>	-	2 (4,0)	1 (1,5)	<b>3 (1,5)</b>
<b>Dereglări respiratorii</b>	23 (92,0)	72 (75,0)	36 (52,9)	<b>131 (68,9)</b>
<b>Dereglări digestive</b>	2 (8,0)	9 (9,3)	9 (13,2)	<b>20 (10,5)</b>
<b>Dereglări cardiovasculare</b>	3 (2,2)	2 (2,0)	7 (10,2)	<b>12 (6,3)</b>
<b>Instabilitatea temperaturii</b>	3 (2,2)	4 (4,0)	3 (4,4)	<b>10 (5,2)</b>
<b>Incidența sepsisului tardiv</b>	7 (28,0)	5 (5,2)	6 (8,8)	<b>18 (9,4%)</b>
<b>Durata medie de aflare staționar:</b>				
- <i>etapa I</i>	5,48	5,39	4,3	<b>4,9</b>
- <i>etapa II</i>	41,8	33,2	24,4	<b>29,5</b>
<b>Mortalitate</b>	8 (32,0)	6 (6,2)	7(10,3)	<b>21(11,0)</b>
<b>Rata de mortalitate (la 1000 n/n)</b>	320,0‰	62,5‰	102,9‰	<b>110,5‰</b>

Rezultatele însămânțării hemoculturii la nou-născuții din REA TI etapa II

Indicatorii	≤1000 g Nr.	≥1001-1500 g	≥1501 g	Total
Nr. total copii	25	96	68	190
<b>Date hemoculturi</b>				
Total hemoculturi colectate	28	91	69	188
<b>I hemocultură</b>	19	78	56	153
- negativă	9 (47,3)	62 (79,4)	36 (64,2)	107 (69,9)
- pozitivă	10 (52,6)	16 (20,5)	18 (35,7)	46 (30,0)
hemoculturi repetate	9	13	13	35
- negative	4 (44,4)	8 (61,5)	6 (46,1)	18 (51,4)
- pozitive	5 (55,5)	5 (38,4)	7 (53,8)	17 (48,5)

Tabelul 4

Profilul bacterian al hemoculturilor colectate la nou-născuții secției REA TI

Agenții microbieni	Total hemo-culturi	Prima hemo-cultură	Hemo-cultură repetată
<i>S. epidermalis</i>	31	22	9
<i>S. hominis</i>	16	13	3
<i>S. saprofiticus</i>	7	4	3
<i>Klebsiella spp.</i>	6	5	1
<i>Ent. Aeruginosa spp.</i>	4	3	1
<i>Ent. faecum spp.</i>	3	1	2
<i>A. Lwofi</i>	3	3	-
<i>A. viridans</i>	2	1	1
<i>Ent. cloacae spp.</i>	2	1	1
<i>Escherichia coli</i>	2	-	2
<i>Ent. aglomerans spp.</i>	1	1	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1	-

pozitive în primul lot ne vorbește despre corelația directă între greutatea extrem de mică la naștere a copiilor și aflarea o perioadă mai îndelungată a acestor copii la îngrijiri în secțiile de REA TI.

Sensibilitatea la antibioticele de bază care sunt utilizate în practica neonatologică a indicat cea mai înaltă sensibilitate a germenilor în ordine descrescândă la: ciprofloxacilină, prepenem, gentamicină, cefazolină, eritromicină. Ciprofloxacilina este antibioticul din grupul fluorchinolonelor de generația a II-a la care se stabilește cea mai înaltă sensibilitate a germenilor cultivați din hemocultură. Fluorchinolonele, conform unor surse de literatură, se folosesc în infecțiile nosocomiale cauzate de germeni multirezistenți chiar și la vârsta de nou-născut

Studiul sensibilității germenilor cultivați la antibioticele de bază care se utilizează în practica neonatologică la nou-născuți arată următoarea sensibilitate individuală a lor, în descreștere: *S. epidermalis* (prepenem (48,3%), ghemtamicină și ciprofloxacilină (38,7%)); *S. saprofiticus* – ghemtamicină, ciprofloxacilină și

Tabelul 5

Incidența sensibilității la antibiotice a culturilor bacteriene cultivate la nou-născuți în hemoculturi

Agenții microbieni	Tricaxon	Gentamicina	Eritromicină	Ciprofloxacilină	Prepenem	Norfloxacină	Mercacina	Cefexim	Acid nalidixic	Cefazolină	Haginat	Levomicitină	Oxacilin]	Clindamicin]	Ceftriaxon	Lincomicină	Doxacilină	Vancomicină	Nu este sensibil
<i>S. epidermalis</i>	7 (22,5)	12 (38,7)	4 (13,0)	12 (38,7)	15 (48,3)	1 (3,2)		1 (3,2)		9 (29,0)	3 (10,6)	1 (3,2)	1 (3,2)	4 (13,0)		3 (10,6)			1 (3,2)
<i>S. saprofiticus</i>	2 (28,5)	3 (42,8)	1 (42,8)	3 (42,8)	3 (42,8)					1 (14,2)			1 (14,2)	1 (14,2)					
<i>S. hominis</i>	5 (31,2)	6 (37,5)	4 (25)	8 (50)	2 (12,5)				3 (18,7)	3 (18,7)		1 (6,2)	3 (18,7)			2 (12,5)	1 (6,2)	1 (6,2)	3 (18,7)
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (33,3)	2 (33,3)		2 (33,3)	3 (50)	3 (50)		1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)	1 (25)							1 (25)
<i>Escherichia coli</i>																			1 (100)
<i>Ent. faecum spp.</i>	1 (33,3)			1 (33,3)		1 (33,3)		1 (33,3)	1 (33,3)										2 (66,6)
<i>Ent. cloacae spp.</i>				1 (50)	1 (50)														
<i>Ent. Aeruginosa spp.</i>		1 (25)		2 (50)	3 (75)	1 (25)	1 (25)												
<i>Ent. aglomerans spp.</i>				1 (100)	1 (100)														
<i>Staphylococcus aureus</i>																			1 (100)
<i>A. viridans</i>	1 (50)			1 (50)	1 (50)										1 (50)				
<i>A. Lwofi</i>	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)															
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>27</b>	<b>12</b>	<b>34</b>	<b>29</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>14</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>9</b>

Ponderea tulpinilor rezistente la preparatele antibacteriene

Agentii microbieni	Tricaxon	Gentamicină	Eritromicină	Ciprofloxacilină	Prepenem	Ampicilină	Cefexim	Acid nalidixic	Cefazolină	Haghinat	Levomicitină	Oxacilină	Clindamicină	Ceftriaxon	Lincomicină	Vancomicină	Amoxicilină	Cefatoxim	Ceftadizim	Benzilpenicilină	Tobramicină	Nitroxolin
<i>S. epidermalis</i>	15 (48,3)	12 (38,7)	4 (13)	7 (22,5)		3 (9,6)			12 (38,7)	5 (16,1)	1 (3,2)	18 (58)	1 (3,2)		12 (38,7)			1 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	1 (3,2)	
<i>S. hominis</i>	6 (37,5)	6 (37,5)	4 (25)	2 (12,5)	2 (12,5)	2 (12,5)			9 (56,2)	7 (43,7)		8 (50)			5 (31,2)					3 (18,7)		
<i>S. saprofiticus</i>	4 (57,1)	2 (28,5)	2 (28,5)	1 (14,2)	2 (28,5)				4 (57,1)	1 (14,2)		4 (57,1)	1 (14,2)		3 (42,8)							
<i>Klebsiella spp.</i>	2 (33,3)			1 (16,6)		2 (33,3)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (16,6)	1 (33,3)	2 (16,6)					1 (16,6)		1 (16,6)				1 (16,6)
<i>Escherichia coli</i>	1 (50)	1 (50)		1 (50)								1 (50)		1 (50)								
<i>Ent. faecum spp.</i>	1 (33,3)	3 (100)		1 (33,3)		2 (66,6)			3 (100)	2 (66,6)										2 (66,6)		
<i>Ent. cloacae spp.</i>	1(50)	1 (50)	2 (100)			1 (500)			1 (50)		1 (50)											
<i>Ent. Aeruginosa spp.</i>	1 (25)					1 (25)			1 (25)		1 (25)			1 (25)			1 (25)					
<i>Ent. aglomerans spp.</i>	1 (100)	1 (100)				1 (1000)					1 (1000)							1 (1000)				
<i>Staphylococcus aureus</i>				1 (100)			1 (100)	1 (100)								1 (100)						
<i>A. viridans</i>		1 (50)											1 (50)								2	
<i>A. Lwoffii</i>		1 (33,3)	1 (33,3)	1 (33,3)		2 (66,6)			2 (66,6)	2 (66,6)												
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>29</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>14</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>33</b>	<b>19</b>	<b>5</b>	<b>31</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>

Tabelul 7

Preparatele antibacteriene utilizate în studiu

Indicatorii	≤1000 g Nr.	≥1001-1500 g	≥1501g	Total
<b>Durata medie de utilizarea a antibioticelor (zile)</b>	18,24	13,4	14,4	<b>15,1</b>
<b>Nr. antibiotice utilizate I linie</b>	3,3	2,4	2,9	<b>2,8</b>
- gentamicină	22 (88,0)	89 (92,7)	49 (72,0)	<b>160 (84,2)</b>
- amoxicilină	15 (60,0)	55 (57,2)	19 (27,9)	<b>89 (92,7)</b>
- ampicilină	8 (32,0)	30 (31,2)	38 (55,8)	<b>76 (40,0)</b>
- cefatoxim	4 (16,0)	3 (3,1)	7 (10,2)	<b>14 (7,3)</b>
- ceftriaxon	2 (8,0)	3 (3,1)	1 (1,47)	<b>6 (3,1)</b>
- fortum	2 (8,0)	2 (2,0)	1 (1,47)	<b>5 (2,6)</b>
- prepenem	1 (4,0)	1 (1,0)	1 (1,47)	<b>3 (1,6)</b>
- metronidazol	1 (4,0)	2 (2,0)	1 (1,47)	<b>4 (2,1)</b>
- augumentin	-	2 (2,0)	1 (1,47)	<b>3 (1,6)</b>
- penicilină	-	-	1 (1,47)	<b>1 (0,5)</b>
<b>Durata medie utilizare gentamicină</b>	7,89	7,9	8,02	<b>7,7</b>
- 0-7 zile	14	43	30	<b>87</b>
<b>7-14 zile</b>	7	38	14	<b>59</b>
<b>14-21 zile</b>		6	4	<b>10</b>
<b>≥21 zile</b>	1	2	1	<b>4</b>

prepenem (câte 42,8%), tricaxon (28,5%); *S. hominis* – ciprofloxacilină (50,0%), gentamicină (37,5%), tricaxon (31,2%); eritromicină (25,0%); *Klebsiela* – prepenem, norfloxacilină (câte 50,0%), ciprofloxacilină (33,3%), gentamicină (33,3%), tricaxon (33,3%); *A. Lwoffii* – sensibilă în 100% la tricaxon, genticamicină, eritromicină, ciprofloxacilină; însă am dori să menționăm că în ~12,0% cazuri germenii nu sunt sensibili nici la un preparat, fapt ce ne vorbește despre **utilizarea pe larg și nerațională a preparatelor antibacteriene în secțiile de REA TI.**

Apariția rezistenței la antibiotic a urmat în mod sistematic introducerii antibioticelor în practica medicală. Creșterea rezistenței antibacteriene s-a observat îndeose-

bi ultimii zece ani pentru multipli germeni spitalicești și comunitari care erau sensibili până atunci la numeroase antibiotice.

Selectarea din totalul tulpinilor microbiene însămintate a germenilor rezistenți la toate antibioticele testate ne-a permis să identificăm diferențele între ponderea tulpinilor rezistente la copii în raport cu timpul aflării copiilor în spital. Astfel incidența tulpinilor microbiene rezistente la antibiotic ea nou-născuții cu greutatea până la 1500 g spitalizați în REA TI etapa II de îngrijiri a fost: tulpini *St. epidermalis* depistate rezistente - 48,3%, *S. hominis* – 56,2% și *Kl. Pneumonia* - 33,3% rezistente.

Depistarea germenilor patogeni în hemocultură colectată la momentul internării în secția REA TI etapa II de îngrijiri; rezistenți la terapia antibacteriană așa ca: *tricaxonul*, *cefazolina ciprofloxacilina*, *gentamicina* ne vorbește despre utilizarea irațională a preparatelor antibacteriene în timpul sarcinii printre femeile gravide în secțiile obstetricale (patologia gravidelor).

O altă constatare a fost că sensibilitatea la ampicilină frecvent folosită în tratamentul **infecției la nou-născut în calitate de preparat de prima linie, este joasă.**

În tabelul 7 sunt prezentate preparatele antibacteriene utilizate la nou-născuții din loturile de studiu; analizând aceste date am constatat că în medie un copil a primit 2,8 preparate antibacteriene pe parcursul aflării în staționar, variind de la 1 la 7 preparate antibacteriene. Durata medie zile de utilizare a preparatelor antibacteriene a constituit 15,1 zile, variind astfel pe loturi cu o durată medie mai crescută pentru I lot – 18,24 zile.

#### Concluzii

1. Incidența sepsisului tardiv în secțiile REA TI este în creștere constituind 9,4%/1000 la nou-născuți cu greutate mică la naștere din serviciul de reanimare și terapie intensivă neonatală de la etapa II și este asociată cu fundalul matern agravat de dezvoltare intrauterină la acești copii (patologia maternă, spitalizarea femeilor gravide și tratamentul administrat de ele), procedeele invazive și durata lungă de aflare a acestor copii în staționar.

2. Printre factorii de risc frecvenți asociați sunt: patologia infecțioasă maternă, RPPA, perioadă alichidiană îndelungată, corioamnionita, hipertermia în naștere.

3. Manifestările clinice fiind repartizate pe organe și sisteme, s-a constatat că pe primul loc se plasează manifestările respiratorii (68,9%), fiind urmate de cele digestive (10,5%), apoi urmează cele cardiovasculare (6,3%) și instabilitatea temperaturii (5,2%).

4. Nivelul de colonizare bacteriană a tegumentelor și mucoaselor copiilor aflați pentru îngrijire și tratament în serviciile de reanimare și terapie intensivă este înalt și indică că serviciile respective reprezintă un mediu favorizant pentru infectarea nou-născuților pe parcursul spitalizării.

5. Incidența înaltă a tulpinilor bacteriene cultivate la nou-născuții serviciului REA TI – 30% pentru diferiți agenți microbieni, rezistenți la antibiotic demonstrează faptul că copiii din acest serviciu au o protecție antiinfecțioasă scăzută, provenind din mame

din grupul de risc și sunt supuși mai frecvent unor procedee invazive (cateterizarea vaselor, intubare, gavaaj), dată fiind starea gravă a lor.

6. Având în vedere că tulpinile microbiene cultivate aveau o sensibilitate joasă la ampicilină, oxacilină și alte cefalosporine și respectiv înaltă la ciprofloxacilină, prepenem, gentamicină tratamentul antibacterian trebuie concordat cu rezultatele antibiogramei. Se impune reverderea protocoalelor neonatale și posibil a celor obstetricale reieșind din rezultatele studiului: utilizarea preparatelor antibacteriene de prima linie.

#### Bibliografie:

**1. Infectious diseases of the fetus and newborn infant.** 2006. 862 pag.

**2. Itzhak Brook.** Bacteremia and septicemia due to anaerobic bacteria in newborns. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine* 1 (2008), pag. 201–208.

**3. Shrestha P, Das BK, Bhatta NK, Jha DK, Das B, Setia A, Tiwari A.** Clinical and Bacteriological Profiles of Blood Culture Positive Sepsis in Newborns. *J. Nepal Paediatr. Soc.* Vol 27, No. 2.

**4. Carlene A. Muto, John A. Jernigan, Belinda E. Ostrowsky.** Guideline for Preventing Nosocomial Transmission of Multidrug-Resistant Strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infection control and hospital epidemiology* May 2003, pag 362-386.

**5. Barbara J. Stoll, Nellie Hansen, Avroy A. Fanaroff.** Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2002;110:285-291

**6. Barbara J. Stoll, Nellie Hansen, Avroy A. Fanaroff.** Changes in pathogens causing early-onset sepsis in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 4, July 25, 2002

**7. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A.** Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep* 51:1-22,2002.

**8. Barbara J. Stol, Nellie I. Hansen, Ira Adams-Chapman.** Neurodevelopmental and Growth Impairment Among Extremely Low-Birth-Weight Infants With Neonatal Infection. November 17, 2004—Vol 292, No. 19

**9. David Kaufman, Karen D. Fairchild.** Clinical Microbiology of Bacterial and Fungal Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Clinical microbiology reviews*, July 2004, p. 638–680

Recepționat 29.08.2010

P. Stratulat \*, Larisa Crivceancaia \*\*, Dorina Rotaru \*, Mariana Marian\*  
**DINAMICA MORTALITĂȚII NEONATALE PRECOCE PE PARCURSUL ANILOR 2000- 2010**

\* Instituția Medico-Sanitară Publică  
Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului  
\*\*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie " N. Testemițanu "

SUMMARY

DYNAMICS OF EARLY NEONATAL MORTALITY DURING THE YEARS 2000 - 2010

**Key words:** Department of Intensive Care and Neonatal Intensive Care, early neonatal mortality, risk factors, newborn, prematurity.

**Background:** One of the goals of millennium approved by the UN is to reduce neonatal mortality in developing countries by 2015 with 66%. Mass of birth is an indirect factor favoring high neonatal mortality. Death of children after the 7th day of life is linked to infection, both nosocomial and intrauterine infection as late manifestations. 26% of children die due to perinatal infection. About 1% of neonatal mortality is caused by severe congenital anomalies in neonates.

**Material and methods:** Records of clinical observation of newborn babies. Statistical processing.

**Results:** Based on the pattern of neonatal mortality infection was always first as the cause and its frequency is very high, particularly on account of premature deaths in the neonatal group. Nosocomial infection is about 25% of all infections. Is observed a significant increasing in the incidence of pathologies due to prematurity. The BMH: from 6.4% in 2000 to 28% in 2010; HIV from 3.6% in 2004 to 14.8 in 2008. The incidence of developmental abnormalities is about 25 times higher than global data.

**Conclusions:** During last 10 years is observed a tendency of decreasing neonatal mortality in RTI section. The incidence of asphyxia decreased due to the implementation of partogramma, fetal cardio monitoring, obstetric protocols and quality improvement of resuscitation in delivery room. It is also decreasing the incidence of obstetric trauma. Introduction of new technologies, highly effective equipment, protocols and guidelines for treatment in neonates performing a role in reducing neonatal mortality.

**Introducere:** Mortalitatea neonatală este rezultatul acțiunii factorilor biologici, socioeconomi și medicali în sistemul de sănătate [4, 6, 7, 8].

Mortalitatea neonatală reprezintă anual 40% din mortalitatea copiilor cu vârsta până la 5 ani. Unul din obiectivele mileniului aprobate de ONU este reducerea mortalității neonatale în țările în curs de dezvoltare până în anul 2015 cu 66 % [1, 2, 3]. Conform studiilor efectuate de Allen și col., 2000; Alexander and Slay, 2002 rata mortalității copiilor prematuri a crescut odată cu implementarea tehnologiilor noi, protocoalelor noi în obstetrică și neonatologie, deoarece nu au fost sistematizate corect terapiile specifice în anumite patologii [1, 3].

Masa la naștere este un factor indirect care favorizează mortalitatea neonatală înaltă. Aproximativ 15% din nou-născuți au la naștere masă mai mică de 2500 g, procentul variind de la 6% în țările dezvoltate până la mai mult de 30% în țările slab dezvoltate. Principala cauză a fenomenului dat este prematuritatea. Obstetricienii prin eforturile lor au eliminat aproape complet traumatismul natal, ceea ce era o problemă acută în perioada anilor 80 a sec. trecut, dar nu au încă tratamente și metode de pro-

filaxie eficiente pentru nașterea prematură [16]. În țările în curs de dezvoltare, la cele expuse mai sus, se adaugă ca factori indirecti de influență a mortalității neonatale și defectele de îngrijire cu componenta financiară costisitoare a acestor îngrijiri [5, 9].

Rezultatele unui studiu prin metaanaliză privind metoda Kangurou a arătat că la aplicarea ei, se reduce semnificativ mortalitatea în rândul copiilor cu masa la naștere mai mică de 2000 g. În același reviu se demonstrează utilizarea insuficientă a acestei practici în țările în curs de dezvoltare [11].

Un grup important sunt prematurii cu retard de dezvoltare intrauterină. La acești copii mortalitatea înaltă este asociată cu un nivel semnificativ al patologiei pulmonare cronice și al retinopatiei prematurului, în special la acei copii care au un grad sever sau mediu de retard de dezvoltare intrauterină [15].

Scorul Apgar la primul minut de viață este un indice calitativ al nașterii și este una din variabilele puțin influențabile în mortalitatea neonatală. Rata mare a copiilor născuți cu scor Apgar mic la primul minut influențează direct mortalitatea neonatală precoce, în special

în grupul copiilor născuți la termen. [10] De asemenea scorul Apgar jos este asociat cu un număr mai mare de manipulații invazive/agresive, așa ca intubarea, accesul venos central, și cu rată înaltă a complicațiilor acestor intervenții, ceea ce se reflectă negativ asupra mortalității neonatale precoce [10].

O practică greu de implementat ca un standard de aur în conduita copiilor internați în secțiile de reanimare neonatală este spălarea pe mâini corectă și frecventă. Un studiu efectuat timp de 5 ani pe un lot de 27.000 copii în țările slab dezvoltate a demonstrat o diminuare cu 41% a mortalității neonatale după implementarea acestei practici [12].

Utilizarea suportului respirator este un factor asociat cu un nivel înalt de septicemie, care la rândul ei corelează direct cu mortalitatea neonatală. De aceea utilizarea doar în caz de strictă necesitate a suportului respirator și cu o durată scurtă de expunere la concentrații înalte de oxigen reduce semnificativ mortalitatea neonatală și morbiditatea prin maladii severe [13].

Inițierea alimentației enterale precoce și avansarea rapidă a ei în primele 72 ore este o determinantă majoră în supraviețuirea neonatală precoce, deoarece reduce din numărul de manipulații invazive la copilul bolnav, ceea ce reduce respectiv riscul infectării cu floră nosocomială [14]. De asemenea inițierea alimentației enterale tardiv, adică după prima zi de viață, a fost asociată cu un risc de 2,6 ori mai mare de mortalitate neonatală cu etiologie infecțioasă [18].

Decesul copiilor după a 7-a zi de viață este legat de infecții, atât nosocomiale cât și ca manifestări tardive ale infecției intrauterine. 26% copii decedază din cauza infecțiilor perinatale.

Starea financiară precară a femeilor fertile determi-

nă în mare parte o îngrijire deficitară pe parcursul sarcinii. Factori ca luarea tardivă la evidență de către medicul de familie, alimentația neadecvată pe parcursul sarcinii, regim de lucru necorespunzător stării ș.a. sunt determinanți indirecti ai anomaliilor congenitale la făt. Circa 1% din mortalitatea neonatală este provocată de anomaliile congenitale severe la nou-născuți. În acest grup prevelează copiii născuți la termen.

Două treimi din decesele neonatale mondiale sunt datorate mortalității înalte raportată de 10 țări ale lumii, în special țările din Asia. În R. Moldova în anul 2009 mortalitatea a constituit 6,2 ‰ la 1000. Raportul de mai jos este o analiză a mortalității și morbidității neonatale pe parcursul anilor 2000-2009 și al primului semestru al anului 2010 în secția Reanimare și Terapie Intensivă Neonatală.

**Scopul studiului:** Studiarea dinamicii mortalității neonatale pe parcursul anilor 2000- 2010 în secția Reanimare și Terapie Intensivă Neonatală.

**Materiale și metode:** Fișele de observație clinică. Prelucrarea statistică.

**Rezultate:** Numărul nașterilor pe parcursul anilor 2000 – 2010 este în creștere, practic numărul lor s-a dublat. Nașterile premature, ca valoare absolută, sunt de 4 ori mai numeroase [tab. 1, fig. 1].

Annual în Secția Reanimare și Terapie Intensivă se internează în medie 46,7% prematuri și 53,3% copii născuți la termen [fig. 2].

Odată cu regionalizarea asistenței perinatale pe parcursul ultimilor ani, mai activ este utilizat transportul neonatal in utero: dacă în 2008 au fost transportați 66% nou-născuți cu masa la naștere până la 1500 g, în anul 2009 rata lor constituie 71,2%. Acest fapt influențează

Tabelul 1

Numărul copiilor născuți în ICȘDOSM și C în anii 2000- 2010

Anul	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010, semestrul I
Total copii vii ICȘDOSMC	3250	3507	3838	3773	3658	4090	4451	4750	4979	5790	3167
Prematuri	156	178	256	324	323	433	481	512	505	620	233
La termen	3094	3329	3582	3449	3335	3657	3970	4238	4474	5170	2934

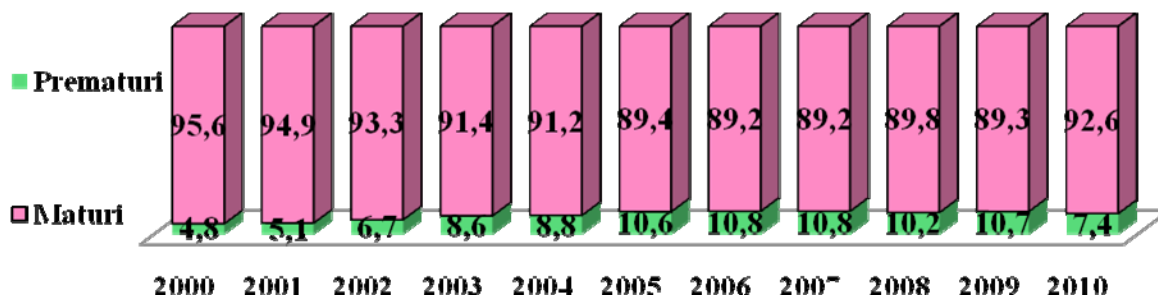


Figura 1. Repartizarea copiilor născuți în ICȘDOSM și C conform termenului de gestație la naștere

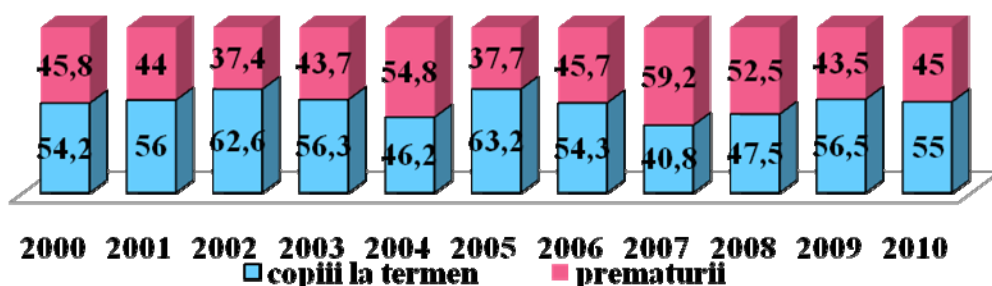


Figura 2. Rata prematurilor și a copiilor născuți la termen internați în secția RTIn/n

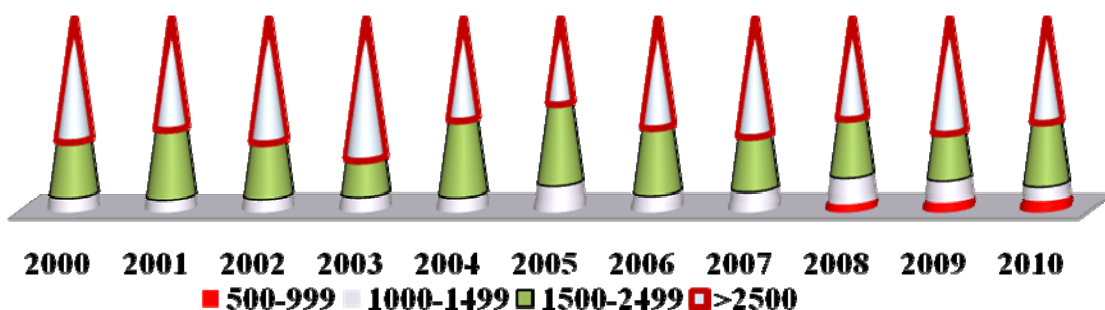


Figura 3. Reparizarea copiilor internați în secția RTIn/n conform masei la naștere (g)

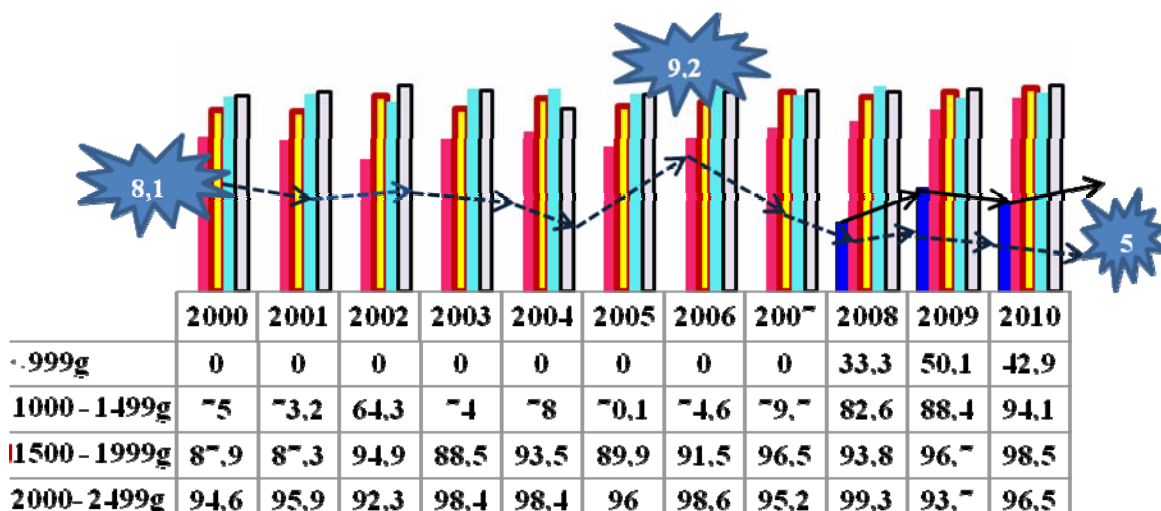


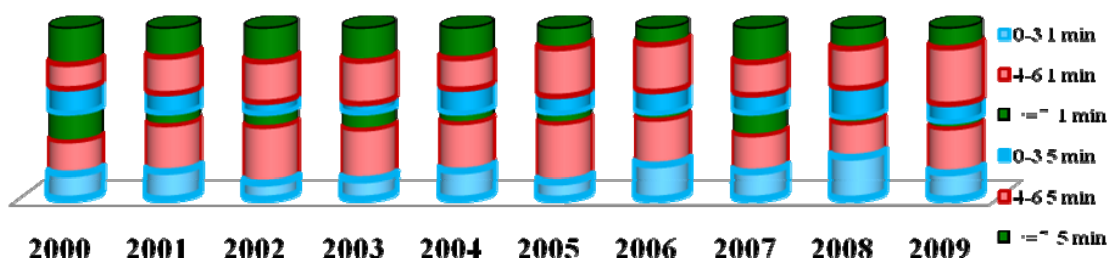
Figura 4. Dinamica supraviețuirii copiilor internați în secția RTIn/n pe parcursul anilor 2000- 2010 în funcție de masa la naștere

direct numărul copiilor internați în secția RTI n/n care la naștere au masa mică, foarte mică și extrem de mică. Rata copiilor internați în secția RTI n/n care la naștere au avut o masă mai mică de 1500 g pe parcursul acestei perioade are tendința de dublare. Înregistrarea, din 2008, a copiilor cu masă extrem de mică la naștere a dus la creșterea numărului de internări ale copiilor din această categorie de greutate de la 4,2% în anul 2008 la 5,8% în primul semestru al anului 2010 [≈ 11,6% spre sfârșitul anului] [ fig. 3].

În supraviețuirea tuturor grupelor de copiii se observă o dinamică pozitivă. În special acest lucru este ob-

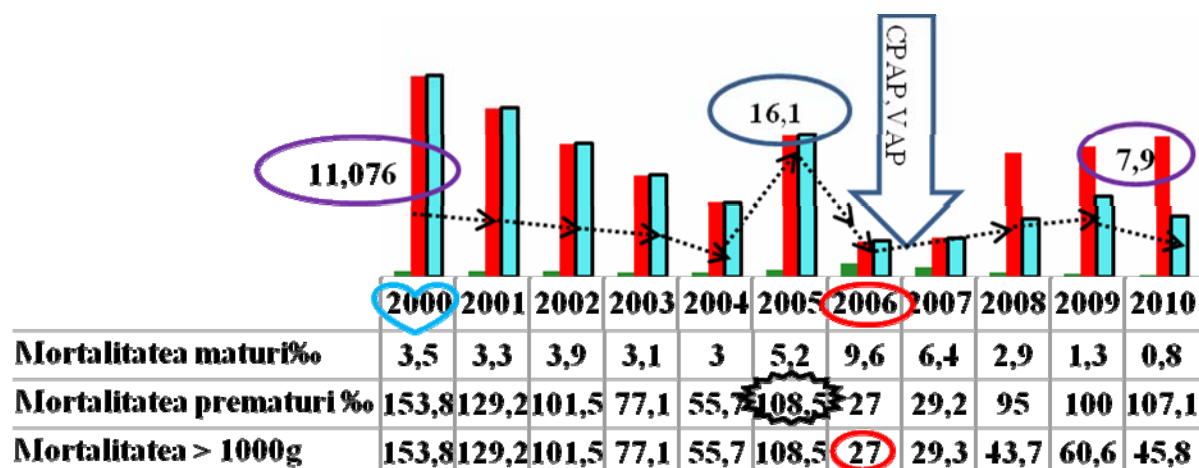
servat în grupul copiilor cu masa la naștere 1000 – 1499 g, unde supraviețuirea a crescut de la 75% în anul 2000 până la 94,1% în anul 2010. De asemenea, se observă o tendință de creștere a supraviețuirii la copiii cu GEMN, de la 33,3% în 2008 până la 42,9% în 2010, dar ca valoare este joasă comparativ cu valorile țărilor înalt dezvoltate. Indicele letalității în RTIn/n este în descreștere în toate categoriile de greutate, nivelul acestui indicator s-a diminuat de 1,4 ori [fig. 4].

Un alt factor important ce influențează mortalitatea neonatală precoce este scorul Apgar. Pe parcursul acestor ani putem afirma că s-a micșorat cu 25% numărul



	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009
0-3 1min	16,7	30,6	17,1	21,6	28,6	19,7	39,2	30,9	45,9	33,3
4-6 1min	22,2	52,8	60,1	56,8	50	68,2	52,9	42,9	37,7	58
7-8 1min	19,4	13,9	14,6	18,9	10,7	12,1	7,8	26,2	6,6	8,7
0-3 5min	16,7	22,2	12,2	10,8	25	19,7	25,5	21,4	32,8	23,1
4-6 5min	16,7	41,7	44	48,6	32,1	56,1	54,9	38,1	44,3	73,8
7-8 5min	24,9	33,3	36,6	37,8	32,1	24,2	19,6	40,5	23	26,1

Figura 5. Dinamica copiilor internați în secția RTIn/n pe parcursul anilor 2000- 2009 în funcție de scorul Apgar



#### Mortalitatea neonatală precoce

Figura 6. Dinamica mortalității pe parcursul anilor 2000 - 2010

copiilor care au la minutul 5 de viață scor Apgar jos, mai mic de 3 puncte. Acest indice reflectă creșterea profesionalismului medicilor neonatologi în ceea ce privește resuscitarea neonatală în sala de naștere. Ca și în alte maternități ale lumii, rata copiilor cu scor Apgar jos în minutul 1 de viață este ridicată și nu se modifică semnificativ pe parcursul acestei perioade, fiind un indice ce nu depinde de asistența neonatală [fig. 5].

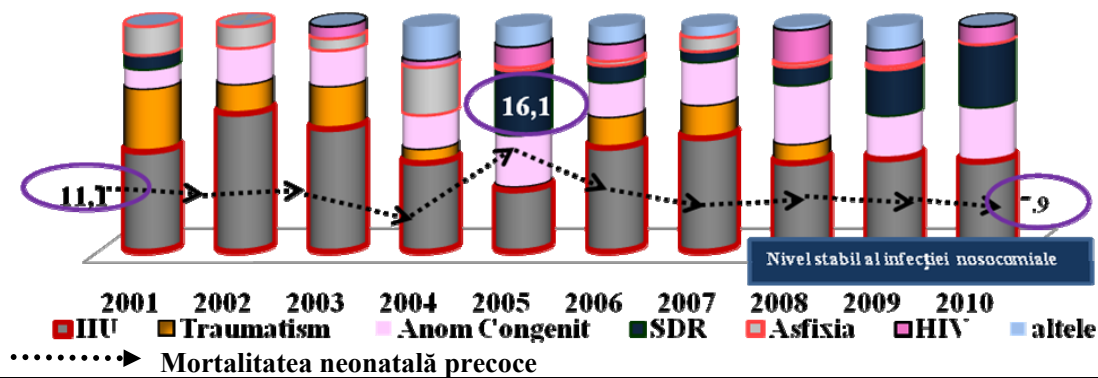
Indicele letalității în secția RTI n/n este în descreștere în toate categoriile de greutate, valoarea lui s-a diminuat de 1,4 ori.

Circa 66% din decesele infantile în lume au loc în prima lună de viață. Printre cei care decedază în prima lună de viață, peste 66% mor în prima săptămână de viață. Din aceasta dă următoarea categorie, aproximativ 66% decedază în primele 24 de ore, se confirmă "regula celor două treimi" a mortalității infantile. [2,3] 70% din copiii decedați în secția RTI n/n au durată vieții mai mică de 24 ore, această valoare se menține stabilă pe parcursul ultimilor ani.

Cea mai mare mortalitate neonatală precoce pe parcursul a 10 ani de zile a fost înregistrată în anul 2005. Acest fapt poate fi explicat prin internarea unui număr dublu de prematuri cu masa la naștere sub 2000 g și imposibilitatea îngrijirii lor la acel moment. Înregistrarea copiilor cu GEMN în anul 2008 a dus la creșterea mortalității neonatale precoce în acest an. Înregistrarea în același an a secției cu utilaj modern [VAP, CPAP, HFOV] a influențat negativ indirect indicele mortalității neonatale. Grație implementării protocoalelor neonatale, colaborării cu specialiști din SUA, Elveția, Franța, România acest indice s-a ameliorat, nivelul mortalității neonatale precoce în 2010 este de 1,4 ori mai mic decât în 2000 și este de 2 ori mai mic ca nivelul anului 2005.

Dificil este de explicat indicele înalt al mortalității în grupul prematurilor cu masa la naștere mai mare de 1000 g. Totuși, drept cauze indirecte pot fi menționate cele din îngrijirea antenatală insuficientă, inclusiv conduita incorectă în caz de iminență de naștere prematură : tocoliza, administrarea antenatală a corticosteroizilor,





Mortalitatea neonatală precoce										
Anii	2000/2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Mortalitatea neonatală precoce	11,076/10,265	10,628	9,806	7,654	16,136	11,458	8,842	12,25	11,917	7,92
IIU	44,4	46,3	55,1	46,4	27,3	47,1	50	16,3	16,6	26,8
Trauma obstet.	27,8	9,7	18,9	7,1	1,5	13,7	14,3	8,2	0	0
Anom. congenit	8,6	12,2	16,2	17,8	22,7	15,7	19	26,2	18,9	24
SDR	6,4	0	0	0	28,8	7,8	4,8	8,2	20,3	28
Asfisia	12,8	7,3	5,4	25	1,5	2	6,2	1,6	1,4	0
HIV	-	-	5,4	3,6	9,1	7,8	0	14,8	7,2	8
Altele	-	-	-	17,8	9,1	7,9	4,8	1,6	10,3	0
Infecția nosocomială	-	-	-	-	-	-	-	23	24	13,2

Figura 7. Structura și dinamica mortalității neonatale precoce

prelungirea nemotivată a perioadei alichidiene mai mult de 7 zile, administrarea nemotivată a cefalosporinelor de generația a 3-a și a antibioticelor din grupa de rezervă; conduita incorectă în caz de sarcină cu făt cu RCIU cu amânarea neargumentată și eronată a nașterii. Pe parcursul anilor 2006 – 2010 o problemă acută o constituie și lipsa periodică a surfactantului. Agresivitatea suportului respirator administrat acestor copii la fel poate fi o cauză de insuccese în reducerea mortalității în grupul acestor copii. Mortalitatea copiilor născuți la termen a scăzut de 5 ori, ceea ce este un fapt îmbucurător [Fig. 6].

Analiza dinamicii structurii cauzelor de deces pe parcursul acestor 10 ani ne-a permis să evidențiem următoarele schimbări :

- Infecția a fost mereu prima în topul cauzelor de deces neonatal, pe parcursul acestei perioade nivelul ei se menține înalt, în special pe contul deceselor în grupul prematurilor. Infecția nosocomială reprezintă circa 25% din totalitatea infecțiilor. Agentul cauzal cel mai frecvent întâlnit este *Ac. Baumannii* și *Ps. Aerogenossa*, care sunt sensibile doar la carbapeneme [fig. 8].

- Crește semnificativ incidența patologiilor datorate prematurității, ca BMH: de la 6,4% în anul 2000 la 28% în anul 2010; HIV de la 3,6% în 2004 la 14,8 în 2008. Conform datelor literaturii în domeniu rata mortalității la copii cu masa la naștere mai mică de 1500 g se

distribuie în felul următor: mortalitatea în grupul copiilor cu masa la naștere 500- 999 g este mai mare [23%] comparativ cu grupul copiilor cu masa la naștere 1000-1499 g [6%]. Decesul în perioada neonatală precoce al acestora fiind direct cauzat de complicațiile prematurității ca sepsisul fulminant, BMH, EUN [17].

- Incidența anomaliilor de dezvoltare este de circa 25 ori mai înaltă comparativ cu datele mondiale, probabil faptul dat poate fi explicat prin dezvoltarea insuficientă a chirurgiei neonatale și a diagnosticării antenatale.

- Incidența asfiei s-a diminuat datorită implementării partogramei, cardiomonitoringului fetal, protocolului de conduită obstetricală, îmbunătățirii calității resuscitării în sala de naștere.

- De asemenea, este în descreștere incidența traumatismelor obstetricale [fig. 7].

Rata infecției nosocomiale pe parcursul ultimilor 3 ani se menține la un nivel constant [fig. 8].

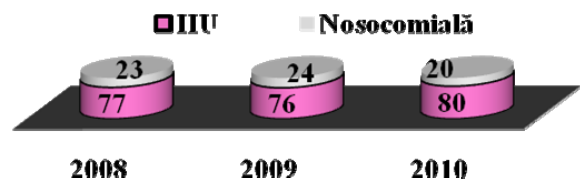


Figura 8. Rata infecțiilor nosocomiale în structura infecțiilor neonatale

## Discutii

Conform Clasificării internaționale a maladiilor descrisă de OMS în anul 2009, decesele neonatale precoce în țările dezvoltate s-au repartizat în felul următor: prematuritatea 61% cazuri, asfixia și trauma natală 23% cazuri, 13% cazuri anomalii congenitale, infecțiile 1% cazuri, iar restul - cauze necunoscute. Repartizarea cauzelor de deces după termenul de gestație a arătat că prematuritatea a fost cea mai frecventă cauză de deces în rândul copiilor <37sg, iar pentru copiii la termen asfixia

TG	< 999	1000- 1499	1500- 2499	>2500	Media generală
Canada 2008 [19]	78	95,8	98,3	98,7	96,5
RTI n/n 2010	42,9	94,1	97,5	99,8	83,6

Infecția nosocomială este o problemă stringentă în toate unitățile spitalicești. Un studiu efectuat în Arabia Saudită a identificat frecvența și specia celor mai frecvenți agenți cauzali ai infecției nosocomiale în secțiile

Agentul cauzal	% Arabia Saudită [20]	% RTIn/n
<i>Staph. Saprof. coagulazo-negativ</i>	23,4%	0
<i>Klebsila</i>	22,1	0
<i>Staph.aureus meticolin rezistent</i>	10,4	0
<i>Enterobacter Faecum</i>	20,8	20
<i>Esch. Coli</i>	7,8	0
<i>Ac.Baumani</i>	0	50
<i>Pseudomonas Aerogenosa</i>	0	20
<i>Staph. Epidermidis</i>	0	10

Incidența infecției nosocomiale în Arabia Saudita este 19,2%, cu prevalența Stafilococului *Saprofiticus coagulazo-negativ* și *Klebsiela*, fiind mai mare ca incidența infecției nosocomiale în RTI n/n – 12%, unde agentul cauzal predominant este *Acinetobacter Baumani*.

Pentru a reduce indicele mortalității neonatale în Republica Moldova, paralel cu înzestrarea secțiilor neonatale cu aparataj nou, au fost elaborate și editate protoacoale noi pentru conduita copiilor prematuri, conduita patologiiilor SDR, septicemie, infecția nosocomială, CPAP, VAP, alimentația parenterală, ghidul de urgențe neonatale, etc. De asemenea, 4 medici neonatologi au efectuat stagierea în Elveția acumulând cunoștințe și experiențe noi de la colegilor neonatologi. Înregistrarea copiilor cu masa extrem de mică la naștere fiind o experiență nouă, mortalitatea în această categorie rămâne totuși înaltă.

Utilizarea tehnicilor de ventilație gentilă, transportarea copiilor din sala de naștere cu incubatorul mobil, evitarea termolizei prin plasarea prematurilor în folii de plastic, inițierea alimentației enterale precoce și agresive la acești copii a avut un impact pozitiv asupra indicilor mortalității. Utilizarea ventilatorului HFOV a redus mortalitatea copiilor diagnosticați cu barotraumatism [ pneumotorax, emfizem pulmonar, pneumomediastinum]. Administrarea pe larg a surfactantului, în special prin metoda INSURE,

a fost cea mai comună cauză. Modelul a fost similar în grupul de studiu și în grupul placebo individual [21].

Rezultatele obținute de noi au fost comparate cu datele raportului anual al activității a 26 secții de reanimare și terapie intensivă neonatală din Canada [Canadian Neonatal Network 2008]. Supraviețuirea medie raportată la termenul de gestație la naștere în această țară este de 96,5% , pe când la noi în secție, 83,6%. Din tabelul următor se observă diferența vădită a nivelului supraviețuirii în grupul copiilor < 1000 g.

de terapie intensivă și reanimare neonatală din această țară. Tabelul următor arată structura infecției nosocomiale conform agentului cauzal și incidența ei comparativă în secția RTI n/n și Arabia Saudită.

a redus semnificativ morbiditatea și mortalitatea prematurilor cu BMH diminuând durata suportului respirator și permițând evitarea utilizării concentrațiilor înalte de oxigen. Totuși, în structura morbidității infantile în Republica Moldova din anul 2008 a apărut o unitate nosologică nouă - boala pulmonară cronică ca rezultat al mării numărului copiilor cu masă la naștere mai mică de 1000 g ce necesită ventilări de lungă durată. Un studiu retrospectiv efectuat în 36 maternități a demonstrat că 67% din decesele post-neonatale la copii cu masa la naștere mai mică de 1500 g au fost cauzate de bronhodisplazia pulmonară suportată de acești copii [17].

Un factor determinant atât al prematurității cât și al mortalității neonatale este infecția intrauterină. Prematuritatea și complicațiile ei sunt cauzele dominante ale mortalității neonatale. Cele mai frecvente complicații ale prematurității sunt imaturitatea pulmonară cu deficit de surfactant, HIV, CAP. Masa mică și extrem de mică la naștere, cauzată atât de RDIU cât și de prematuritate, este un punct-cheie în mortalitatea neonatală atât precoce precum și tardivă.

**Concluzii.** Din anul 2008 sunt înregistrați copiii cu masă la naștere de la 500g/22s.g, totuși mortalitatea neonatală precoce este în descreștere. Supraviețuirea în toate grupele de copii este în creștere. Pe parcursul a 10 ani se observă o tendință de micșorare a mortalității neonatale

în secția Reanimare și Terapie Intensivă Neonatală. Prin urmare, implementarea noilor tehnologii, aparaturii moderne, protocoalelor și ghidurilor performante de conduită și tratament neonatale au un rol hotărâtor în reducerea mortalității neonatale.

#### **Bibliografie:**

1. **Imtiaz Jehan , Hillary Harris , Sohail Salat , Amna Zeb , Naushaba Mobeen , Omrana Pasha , Elizabeth M McClure , Janet Moore, Linda L Wright & Robert L Goldenberg.** [Bulletin of the World Health Organization, Volume 87: 2009, 2 February 2009, 81-160](#)
2. Save the Children. The State of the World's Newborns. Washington, DC: Save the Children Fund, 2001
3. **Hill, K.,** „Reducing Perinatal and Neonatal Mortality.” Child Health Research Project Special Report, Vol3, No. Q, Report of Meeting. Baltimore, May 10-12, 1999.
4. **Horon IL, Strobino DM, MacDonald HM.** Birth weights among infants born to adolescent and adult woman. Am J Obstet Gynecol. 1983;146[4]:444-9.
5. Lawn JE, Cousens S, Zupan J; Lancet Neonatal Survival Steering Team. 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? Lancet. 2005;365[9462]:891-900.
6. **Machado CJ.** A literature review of record linkage procedures focusing on infant health outcomes. Cad Saude Pública. 2004;20[2]:362-71.
7. Martins EF, Velásquez-Meléndez G. Determinantes da mortalidade neonatal a partir de uma coorte de nascidos vivos, Montes Claros, Minas Gerais, 1997-1999. Rev Bras Saude Mater Infant. 2004;4[4]: 405-12.
8. **Menezes AMB, Barros FC, Victora CG, Tomasi E, Halpern R, Oliveira ALB.** Fatores de risco para mortalidade perinatal em Pelotas, RS, 1993. Rev Saude Publica. 1998;32[3]:209-16.
9. **Monteiro CA, Benicio MHA, Ortiz LP.** Tendência secular do peso ao nascer na cidade de São Paulo[1984-1996]. Rev Saude Publica. 2000;34[Supl 6]:26-28
10. **Barry Weinberger; Mujahid Anwar; Thomas Hegyi; Mark Hiatt; Anne Koons; Nigel Paneth,** Antecedents and Neonatal Consequences of Low Apgar Scores in Preterm Newborns , Med. 2000;154:294-300.
11. **Cochrane group,** International journal of epidemiology. Meta-Analysis; Research Volume: 39 Suppl 1 ISSN: 1464-3685
12. **Dr. Susan Sharma** .For Insider medicine in death newborns.
13. **O. Flidel-Rimon, S. Friedman, E. Lev, A. Juster-Reicher, M. Amitay, and E. S. Shinwell,** Early onset enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birth weight infants, Archives of Disease in Childhood, vol. 89, p. 289- 292, 2004.
14. **Stoll B. J., Hansen N., Fanaroff A. A, et al.,** Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network, Pediatrics, vol. 110, no. 2, p. 285- 291, 2002.
15. **Evans N, Hutchinson J, Simpson J M, Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D,** Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network ,p. 87 – 93, 2005
16. World Health, OMS, Neonatal and Perinatal Mortality Country, Regional and Global Estimates, pagina 2-9.
17. **Karen M Edmond, Betty R Kirkwood, Seeba Amenga-Etego, Seth Owusu-Agyei and Lisa S Hurt;** American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 86, No. 4, 1126-1131, October 2007
18. **Seeba Amenga-Etego, Karen M Edmond, Betty R Kirkwood Seth Owusu-Agyei and Lisa S Hurt,** Effect of early infant feeding practices on infection-specific neonatal mortality: an investigation of the causal links with observational data from rural Ghana vol. 83, No. 7, 926-981, 2007
19. **Dr. S. K. Lee, Dr. K. Aziz, Dr. K. Barrington, Dr. A. Chiu, Dr. J. Hellmann, Dr. B. Piedboeuf, Dr. P. Shah, Dr. M. Seshia, Dr. A. Synnes, Mrs. P. Chan, Ms. S. Maksimowska, Mr. W. Yoon,** Annual Report 2008 Rapport Annuel, Canadian Neonatal Network, pag. 43- 72.
20. **A.A. Mahfouz, T.A. Al-Azraqi, F.I. Abbag, M.N. Al-Gamal, S.Seef and C.S. Bello,** Nosocomial infections in a neonatal intensive care unit in south-western Saudi Arabia, pag 12-18, 2008.

*Recepționat 29.08.2010*

Petru Stratulat\*, Ludmila Ciocîrla\*\*, Galina Șcerbacova\*\*, Marcela Șoitu\*\*, Ludmila Oclanschi\*\*  
**MANAGEMENTUL ALĂPTĂRII NOU-NĂSCUTULUI EXTRAS PRIN OPERAȚIE CEZARIANĂ**

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

\*\* Catedra de pediatrie și neonatologie FPM, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testețanu”

**SUMMARY**

**MANAGEMENTUL ALĂPTĂRII NOU-NĂSCUTULUI EXTRAS PRIN OPERAȚIE CEZARIANĂ**

**Key words:** caesarean section, new born, breast-feeding.

**Background:** *Previously infants were separated at birth from their mothers breast and not made several hours afterwards, or sometimes days for milk expected “to come”. This practice is potentially harmful for breastfeeding but for the parent relationship -child.*

**Materials and methods** *for carrying out the study was designed a prospective cohort study. The study were included 888 couples, mother, after caesarean section in ICȘOSMșiC IMP in 2009. Total admitted in 2009 were given in section - 3618 couples, parent child, removed by caesarean section were 888 babies - 24.5%. Note that there is a dynamic increase of caesarean sections. In six months of 2010 this indicator reached 890 cases. The exclusion criteria: parent-child couples requiring hospitalization in RTI.*

**Results** *After Caesarean with local anesthesia, breastfeeding can be initiated immediately, mostly. With general anesthesia, breastfeeding can be initiated within hours, when the mother feels conscious.*

*Aim 1. Evaluation effectiveness of the program to encourage and support breast-feeding early contact, the newly-born-family, after caesarean section. 2. Determining the useful methods to stimulate milk secretion, early contact.*

**Conclusion 1.** *Parent-child contact immediately after cesarean average increase lactation. 2. Useful technique is recommended to initiate lactation by using the method, the probe with the syringe, the breastfeeding reflexes to stimulate prolactin, oxytocin. 3. Mother and child would be separated after birth, except in cases where there is an unavoidable medical reason. Father-child contact (skin-to-skin “) immediately after cesarean is very valuable*

**Întroducere** O cezariană, deși este o intervenție chirurgicală, rămâne totuși o naștere, una care trebuie să fie respectată. Primul contact cu nou-născutul nu trebuie să fie mai puțin magic. Astăzi tăticilor li se permite să asiste la cezariene, iar mamicile pot cere anestezie locală pentru a se bucura de primul plânset al bebelușului și a-l putea atinge imediat.

În trecut nou-născuții erau separați la naștere de mamele lor și nu erau puși la sân multe ore după aceea sau, uneori, se aștepta zile pentru ca laptele “să vină”. Această practică are un potențial dăunător pentru alăptare, dar și pentru relația mamă-copil, relație adesea numită “bonding” (termenul tradus înseamnă angajament, nepotrivit în context, așa că îl vom utiliza în limbă engleză). Contactul timpuriu al mamei cu copilul “skin-to-skin” („piele la piele”), precum și posibilitatea de a alăpta în prima oră după naștere sunt foarte importante.

“Cel puțin 50% dintre mamele care au născut prin cezariană trebuie să confirme că li s-au adus copiii într-o jumătate de oră de când ele se simt în stare, pentru a lua contactul piele la piele.” (citat din “Criterii globale ale OMS/UNICEF pentru inițiativa “Spitalul prietenul copiilor”, 1992”).

După cezariană, inițierea alăptării poate fi

întârziată. Condiția contactului mamă-copil este, uneori, întârziată inevitabil, dar aceasta nu ar trebui să constituie o rutină. După cezariana cu anestezie locală, alăptarea poate fi inițiată imediat, de cele mai multe ori. Cu anestezie generală, alăptarea poate fi inițiată în decurs de câteva ore, în momentul în care mama se simte conștientă.

Observațiile lui Widstrom și al. (1997) asupra a 10 nou-născuți și ale lui Righard & Alade (2000) asupra a 38 nou-născuți au arătat că bebelușii nesațai urmează un model previzibil de pre-alimentare dacă sunt ținuți la pieptul mamei, după naștere, doar că timpul variază. Mișcarea a început după 12 până la 44 minute și a fost urmată de supt spontan cu un bun atașament după 27 până la 71 minute. Widstrom a observat că mișcările de supt au înregistrat un vârf după 45 de minute, ulterior au absentat de la o jumătate de oră până la 2 ore după naștere.

**Efectul contactului timpuriu mamă-copil asupra alăptării.** Mai multe studii cvasi-experimentale au examinat influența contactului postnatal timpuriu după cezariană asupra inițierii și continuării alăptării, iar în unele cazuri, aspecte ale interacțiunii mamă-copil.

Righard & Alade (1999) au studiat efectul timpuriu al contactului mamă-copil de la începutul alăptării. Au comparat două grupuri de nou-născuți (decizia a

aparținut mamelor și moașelor): grupul “cu contact după naștere” și grupul “separat după naștere”. Copii din grupul “cu contact după cezariană” (38 nou-născuți) au avut imediat contact cu mama lor cel puțin o oră, iar 24 dintre nou-născuți au supt corect după o medie de 49 minute. Grupul “separat după cezariană” (34 nou-născuți) a început contactul imediat după naștere, a fost separat 20 de minute mai târziu. Doar 7 dintre nou-născuți au supt efectiv, diferența fiind semnificativă.

4 studii, ale lui Sosa et al, 1976; Chateau & Wiberg, 1977a; Thomson, Hartsock & Larson, 1979; Ali & Lowry, 1981, au arătat faptul că contactul timpuriu duce la o creștere semnificativă a ratei alăptării de la 2 la 3 luni. Un studiu al lui Strachan-Lindenberg, Cabrera & Jimenez, 1990 a arătat un efect doar la o săptămână, iar alte 2 studii: Salariya, Easton & Cater, 1978; Taylor et al, 1985 nu au arătat nici un efect semnificativ.

Sosa et al.(2006) au studiat 40 de femei din Guatemala repartizate aleatoriu într-un grup cu contact timpuriu sau într-un grup de control, cu o vizită acasă. Grupul cu contact timpuriu a inițiat contactul după ce mama și-a revenit din narcoză și a fost de 45 minute. Grupul de control a avut contact postoperator după 24 de ore. După 3 luni, 72 % din nou-născuții din grupul cu contact timpuriu erau încă alăptați comparativ cu doar 42 % din nou-născuții din grupul de control. Durata medie a alăptării a fost de 196 de zile pentru cei din grupul cu contact timpuriu și 104 zile pentru cei din grupul de control.

Chateau & Wiberg (2007) au studiat 40 de primipare din Suedia. Mamele au fost aleator puse într-un grup de control și într-un grup de intervenție cu “extracontact” (15-20 minute de supt și contact piele-pe-piele după o oră de la naștere). La 3 luni, 58% din mamele din grupul de intervenție cu “extracontact”, încă alăptau comparativ cu 26% din grupul de control. Mamele din grupul cu “extra contact” au petrecut mai mult timp privind și sărutând copiii, iar copiii au zâmbit mai mult și au plâns mai puțin.

Thomson, Hartsock & Larson (2009) au comparat efectul contactului timpuriu, inițiat după 15-30 minute post-partum și continuat 15-20 minute cu un contact de 5 minute după naștere și reluat după 12-24 ore, la 30 primipare care intenționau să alăpteze. După 2 luni post-partum, alăptarea fără supliment a fost prezentă mai mult la cele din grupul cu contact timpuriu.

Ali & Lowry (2001) au comparat un grup cu contact de rutină (început după aproximativ 9 ore de la naștere) cu un grup cu contact timpuriu mama-copil (45 de minute imediat după naștere, reluat după 9 ore), un total de 74 de mame din Jamaica. Rata de alăptare a fost mare, de 6 săptămâni, la grupul cu contact timpuriu (74%) comparativ cu grupul cu contact de rutină (49%) și de 12 săptămâni (57 % versus 27%).

Strachan-Lindenberg, Cabrera & Jimenez (2009) au studiat efectul contactului timpuriu, promovării alăptării și rooming-inului asupra inițierii și continuării

alăptării pe un număr de primipare din Nicaragua. 33 de mame au fost repartizate aleatoriu, imediat după cezariană, la un grup de control (cu separare de 12-24 ore după cezariană) și la un grup cu contact timpuriu, imediat după naștere, pentru 45 de minute, apoi separați. După o săptămână alăptarea exclusivă era semnificativă în rândul grupului cu contact timpuriu, fără diferențe majore și după 4 luni. Vârsta mamelor nu a fost controlată, cu toate că mai mult de jumătate erau adolescente.

Contactul mamei cu nou-născutul imediat după naștere joacă un rol important în menținerea comportamentului maternal la mamifere și există dovezi că este important și pentru oameni (Rosenblatt, 1994).

Widström et al. (1990) au sugerat că atingerea timpurie a mamelonului și areolei de către copil (în termen de 30 de minute de la naștere) are influență pozitivă asupra relației mama/copil în primele zile după naștere.

Inițierea alăptării precoce poate crește activitatea uterină post-partum și reduce riscul hemoragiei post-partum. Chua et al.(1994) au înregistrat activitatea uterină a 11 femei din Singapore, imediat după eliminarea placentei, înainte, în timpul și după alăptare sau stimularea manuală a mameloanelor. Valoarea mediană a stimulării manuale a fost de 66% și a alăptării de 93%.

Christensson et al. (1992) au constatat că nou-născuții care au fost în contact cu mamele lor au avut temperatura axilară și a pielii mai mare, nivelul de glucoză din sânge mai ridicat la 90 de minute și au plâns mai puțin față de copiii care au stat lângă mamă, dar în alt pat.

**Scopul lucrării. 1.** Evaluarea eficacității implementării Programului de încurajare și support al alăptării precoce, contactului „nou-născut –familie,, după operație cezariană. **2.** Determinarea metodelor utile de stimulare a secreției lactate, contactului precoce.

**Materiale și metode:** Pentru desfășurarea studiului a fost proiectat un studiu de cohortă prospectiv. În studiu au fost incluși 888 de cupluri „mamă copil „după operație cezariană din IMP ICȘOSMșiC din anul 2009. **Total internați în secția dată în 2009 au fost – 3618 cupluri „mamă copil,,** Extrași prin operație cezariană au fost 888 de nou născuți – 24,5%. Menționăm că se înregistrează o dinamică de creștere a ratei operațiilor cezariene. Pe șase luni ale anului 2010 acest indicator a ajuns la 890 de cazuri. Criteriile de excludere: cuplu mamă- copil ce necesită internarea în RTI. Prelucrarea matematico-statistică a materialului. Pentru evaluarea rezultatelor obținute în baza datelor primare au fost calculate ratele, valorile medii, indicatorii de proporție, conform programului STATGRAF.

**Rezultatele studiului.** În ultimii ani crește rata utilizării anesteziei peridurale. Datele studiului în operația cezariană a fost de 72 %; anesteziei generale-28%. Este binevenită creșterea ratei anesteziei peridurale în cezariană ce permite contactul mai rapid al mamei și copilului, inițierea alăptării precoce (fig.1).

Un rol important îl are *tatăl și familia*, în general

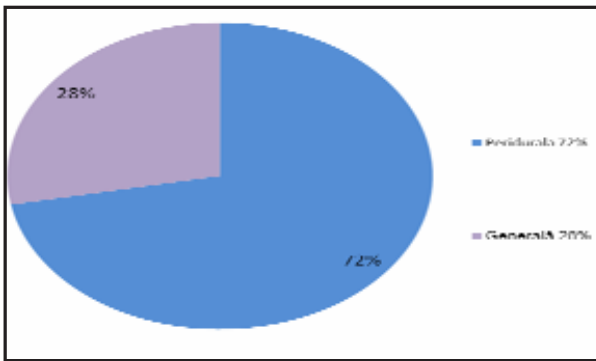


Fig.1. Rata anesteziei peridurale în cezariană

- este important ca membrii familiei să nu acorde toată atenția lor noului venit, ci să se ocupe și de mamă, să aiba grija să-i arate în continuare dragostea lor, să o menajeze și chiar să o răsfățe.

S-a detectat că frecvența efectuării contactului precoce tată-copil după cezariană constituie 36%; iar în 10% cazuri contact cu bunica(o rudă). Nu s-a efectuat contactul precoce tată-copil după cezariană în 54% cazuri. În plus, primul contact al mamei cu nou-născutul în cazul utilizării anesteziei peridurale are loc mult mai repede, uneori înainte ca acesta să fie preluat de asistente, măsurat, cântărit sau spălat. Dacă copilul este în contact strâns cu mama sa și nu arată semne că ar fi pregătit să sugă, nu există motive de a fi forțat să o facă. Forțând copilul să sugă atunci când el nu este pregătit poate avea un efect advers asupra alăptării (Widstrom & Thingstrom-Paulsson, 1993) (fig.2).

Transferarea mamei după operație cezariană în salon „mamă-copil,, - rooming-in, s-a efectuat în 89%, în reanimare și terapie intensivă – 11% cazuri (fig.3). Un aport important în îngrijirea cuplului mamă- copil îl are prezența persoanei de suport în perioada postnatală. S-a dovedit că cea mai binevinită persoană este tata copilului – 48 %; rudele - 23%; În lipsa persoanei de suport – 29%, perioada postnatală atât pentru mamă cât și pentru copil necesită o atenție deosebită ce duce la întârzierea inițierii lactației, precum și la o dezadaptare a nou născutului la

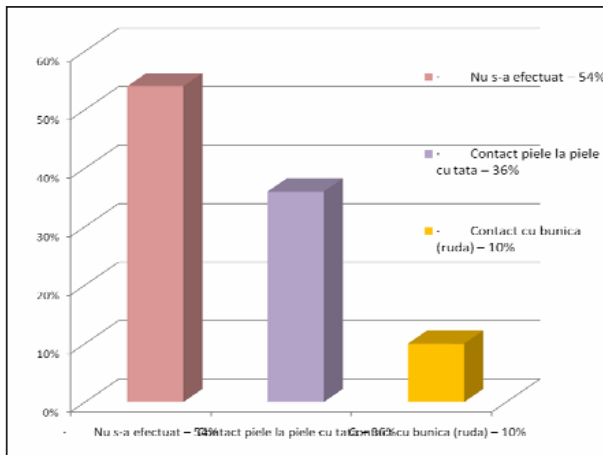


Fig. 2. Frecvența efectuării contactului precoce tată (ruda) – copil



viața extrauterină.

Frecvența alăptării precoce după operația cezariană depinde de metoda de anestezie utilizată în cezariană (fig.4). Alăptarea după terminarea operației cezariene s-a produs în - 22% (anestezie peridurală); Alăptarea după 1 oră a fost în 24% cazuri (anestezie peridurală; Alăptarea după 2 ore a fost în 42% (26% cazuri anestezie peridurală, în 16% cazuri anestezie generală; Alăptarea după 6 ore – 2% cazuri (anestezie generală); Alăptarea după 24 ore a fost în - 8% cazuri (anestezie generală); Alăptarea după 72ore a fost în 2% cazuri (anestezie generală).

Pentru inițierea secreției au fost utilizate diverse metode de alăptare a nou-născutului după operația cezariană în prima zi de viață. Alăptare exclusivă la sân – 65%; prin metoda de alăptare cu supliment (metoda „sondei,,) – 28%; utilizarea cănuței sau seringii – 12%; utilizarea sticlutei și biberonului – 5%.

#### Factorii care afectează alăptarea includ:

**Scăderea în greutate în timpul alăptării.** Aceasta ar trebui să fie gradată și să nu compromită sănătatea mamei sau a copilului. Este necesară o alimentație echilibrată ce include suficiente calorii.

**Activitatea și odihna. Dureri, oboseală.** Operația cezariană presupune un efort considerabil, iar ca urmare, imediat după naștere, mama se simte, de regulă, foarte oboșită și necesită îngrijiri speciale pentru eliminarea du-

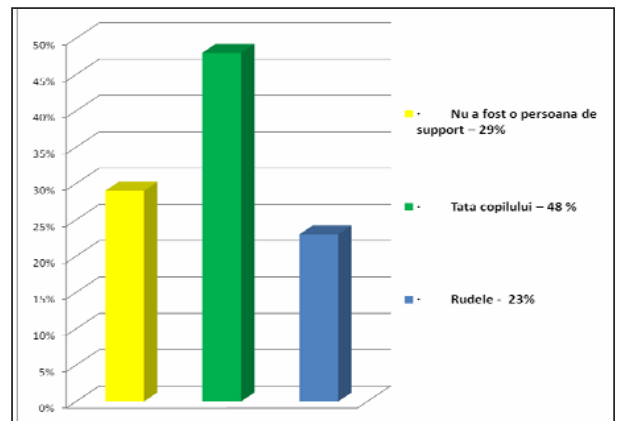


Fig. 3. Persoana de suport post-partum

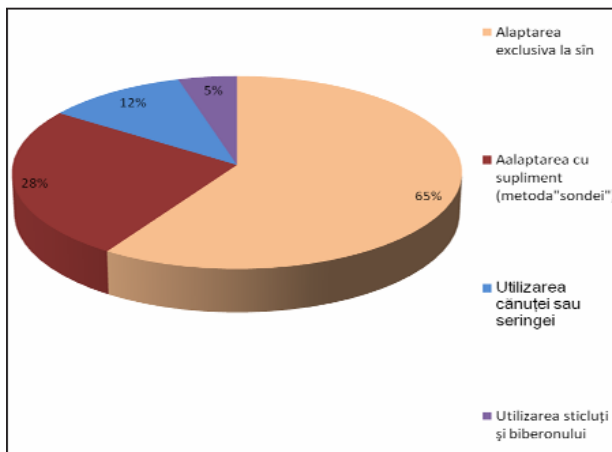


Fig. 4. Frecvența alăptării precoce după operația cezariană

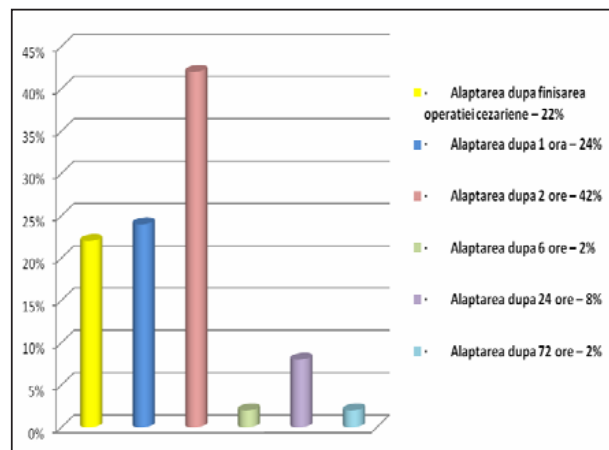


Fig. 5. Metode de alăptare a nou-născutului după operația cezariană

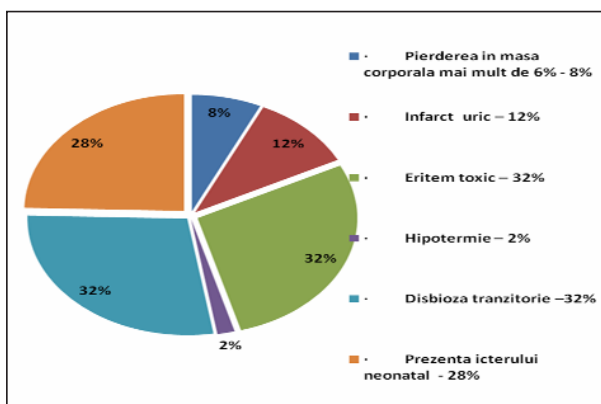


Fig. 6. Stări tranzitorii ale nou-născutului

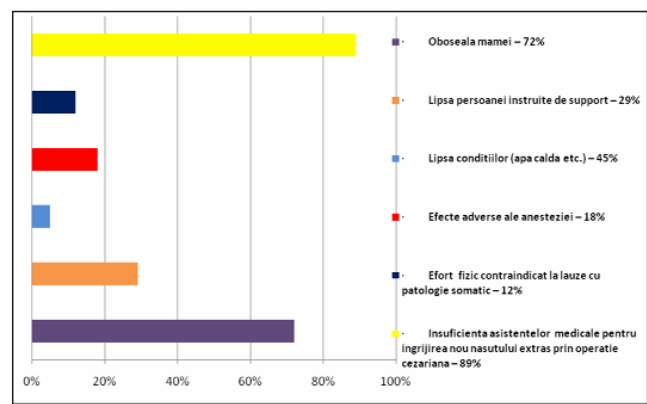


Fig. 7. Probleme existente

rerii postoperatorii. Exercițiile fizice și odihna sunt ambele importante pentru refacerea după operație cezariană și pentru un alăptat optim.

**Ajutorul familiei.** Deși primele 2 săptămâni ale alăptării sunt cele mai solicitante, pot fi mai multe momente când mama necesită ajutor suplimentar. Se impune contactarea unor persoane, ca persoane de suport-prieteni și familie care sunt informați sau a unui consultant în lactație.

**Factori psihologici.** Stresul, grijile de orice fel, anxietatea etc. constituie factori care inhibă lactația. În perioada de lăuzie este indicat că singura grijă a mamei să fie bebelușul și refacerea propriului organism. **Depresia** este un fenomen foarte des întâlnit după operație cezariană; cauzele sunt în special de natură hormonală, cel mai frecvent depresia instalându-se odată cu apariția laptelui. O depresie severă poate influența negativ secreția lactația, la fel ca și factorii menționați mai sus. Este important că mama să știe că această depresie este normal și trecătoare; mama nu trebuie să se învinovățească pentru ceea ce simte și nici să se sperie.

Metoda alăptării nou născutului în operația cezariană în a treia zi de viață - alăptare exclusivă la sân - 79%; Alăptare cu supliment (metoda „sondei,„)

- 12%; utilizarea cânuței sau seringii - 7%; utilizarea sticlui și biberonului - 2%. Studiul arată că, în mediu, bebelușul își procură în primele 10 minute de supt aproximativ 80% din necesarul de hrană (din care aproximativ 50% în primele 2 minute). Și totuși aceasta este o medie, iar ritmul individual al fiecărui bebeluș cunoaște mari variații - există bebeluși care mănâncă foarte rapid; există bebeluși care sug 30-60 de minute. Dacă bebelușul mănâncă mai încet, este bine să fie lăsat să mănânce atât timp cât dorește.

Stări tranzitorii ale nou-născutului înregistrate în perioada neonatală precoce au fost următoarele: pierderea în masa corporală mai mult de șase procente - 8%; infarct uric - 12%; eritem toxic - 32%; hipotermie - 2%; disbioza tranzitorie - 32%; prezența icterului neonatal - 28%.

**Probleme existente:** oboseala mamei - 72% cazuri; insuficiența asistentelor medicale pentru îngrijirea nou-născutului extras prin operație cezariană - 89% cazuri; lipsa persoanei instruite de suport - 29% cazuri; lipsa condițiilor (apă caldă etc.) - 45% cazuri; efecte adverse ale anesteziei - 18% cazuri; efort fizic contraindicat la lăuze cu patologie somatică - 12% cazuri.

### Concluzii

1. Contactul mamă-copil imediat după operația

cezariană crește media alăptării. Este dificil de a face recomandări deoarece timpul și durata contactului timpuriu este diferită. Este benefic contactul mamă-copil în prima oră de la naștere nu mai puțin de o oră, în cazuri speciale timp de 15-20 de minute. Suptul spontan poate apărea între 45 de minute și 2 ore de la naștere, dar contactul mamă-copil ar trebui să înceapă cât mai devreme după operație cezariană.

**2. SE RECOMANDĂ** tehnici utile de inițiere a lactației prin folosirea metodei „sondei cu seringă,, de alăptare la sân pentru stimularea reflexelor de prolactină, oxitocină.

**3.** Mama și copilul nu ar trebui să fie separați după naștere, excepție făcând cazurile când există un motiv medical inevitabil. După operația cezariană este optim pentru copil să fie lăsat continuu cu mama sa și să i se permită să se atașeze spontan la sân ori de câte ori el arată semne că are disponibilitatea de a o face. O recomandare practică minimală ar fi că după operație cezariană contactul mamă-copil să înceapă în termen de o jumătate de oră după operația cezariană și să continue timp de cel puțin 30 minute.

**4.** Contactul timpuriu mamă-copil include și atingerea mamei cu efecte importante asupra comportamentului maternal și a “bonding - ului”.

**5.** Contactul piele la piele (“skin-to-skin”) imediat după operație cezariană este foarte valoros și trebuie încurajate atât mamele care vor să alăpteze, cât și cele care nu intenționează să o facă.

#### **BIBLIOGRAFIE**

1. Birth center annual birth census information: 2007 CDC Maternity Practices in Infant Nutrition and Care (mPINC) Survey

2. Breastfeeding outcome indicators – Ever Breastfed, Breastfeeding at 6 months, Breastfeeding at 12 months, Exclusive breastfeeding at 3 months, Exclusive breastfeeding at 6 months

**3. Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al.** Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics

2005;115:496--506.

4. CDC. Breastfeeding among U.S. children born 1999--2006, CDC National Immunization Survey. Available at Accessed March 23, 2010.

5. CDC. Statistical methodology of the National Immunization Survey, Vital Health Stat 2005;2(138).

**6. Grummer-Strawn LM, Shealy K.** Progress in protecting, promoting, and supporting breastfeeding: 1984--2009. Breastfeeding Med 2009;4:S31--9.

7. CDC. Racial and socioeconomic disparities in breastfeeding. MMWR 2004;55:335--9.

**8. Ludington-Hoe S, McDonald PE, Satyshur R.** Breastfeeding in African-American women. J Natl Black Nurses Assoc 2002;13:56--64.

9. Centers for Disease Control and Prevention 1600 Clifton Rd. Atlanta, GA 30333, USA 800-CDC-INFO (800-232-4636) TTY: (888) 232-6348, 24 Breastfeeding Report Card—United States, 2009

**10. DiGirolamo AM, Manninen DL, Cohen JH, Shealy KR, Murphy PE, MacGowan CA, Sharma AJ, Scanlon KS, Grummer-Strawn LM, Dee DL.** Breastfeeding-Related Maternity Practices at Hospitals and Birth Centers --- United States, 2007. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep:7(23);621-625.

**11. Gill S.** Breastfeeding by Hispanic women. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 2009;38:244--52.

**12. Li R, Scanlon KS, Serdula MK.** The validity and reliability of maternal recall of breastfeeding practice. Nutr Rev 2005;63:103--10

**13. Nommsen-Rivers LA, Chantry CJ, Cohen RJ, Dewey KG.** Comfort with the idea of formula feeding helps explain ethnic disparity in breastfeeding intentions among expectant first time mothers. Breastfeed Med 2010;5:25--33.

14. Percent of live births at facilities designated as Baby Friendly (BFHI) Baby Friendly USA. Baby-Friendly Hospitals and Birth Centers as of May 2009

15. Hospital annual birth census information: American Hospital Association Annual Survey Database for Fiscal Year 2007

*Recepționat 27.08.2010*



P. Stratulat\*, Larisa Crivceascaia\*\*, Dorina Rotaru\*, Lilia Sinițina\*, Ala Ambros\*\*  
**INSUFICIENȚA RENALĂ ACUTĂ LA NOU-NĂSCUT**  
\*IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului  
\*\* Univesitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testețu”

## SUMMARY

### ACUTE RENAL FAILURE IN NEWBORNS

**Keywords:** acute renal failure (ARF), serum creatinine, urine enzymes, newborn.

**Background:** Acute renal failure (ARF) is a very common problem in neonatal intensive care unit. Diagnosis of the ARF, as a rule, is established based on serum creatinine, but BUN and creatinine level are indices relatively insensitive of glomerular function and glomerular filtration rate. Determination of the activity of enzymes allows urine renal pathology diagnosis because renal epithelium is the main source of enzymes in urine. The aim of the study conducted on 26 neonates was to establish early diagnosis of the ARF in the urine enzymes with site assessment of renal disease.

**Material and methods:** Descriptive study was conducted in the examination of 26 newborns in the intensive care ward and intensive care newborn ICȘOSMșiC IMSP. Primary ferment urine were collected at 24-48 hours of life in children with creatinine greater than 0.15 mmol / l. USG kidneys - to exclude abnormalities of kidney development. Histological study was performed by the usual method and by applying immunohistochemical reaction using primary monoclonal antibodies. Urine enzymes were determined by biochemical methods using photometric standard reagent kits Diasys (Germany) on StarDast biochemical analyzer (Germany)

**Results:** ARF has largely developed in premature babies (76.9%). The major risk factor for ARF in premature babies is septicemia (65%) and in 100% for term children. Oliguria is characteristic form of ARF for dying children (93.3%).

**Conclusions:** To determine the dynamic process in the kidney and renal disease diagnosis urine enzymes can be used for early diagnosis of ARF.

**Introducere.** Rinichii la nou-născut au o rată scăzută de filtrare glomerulară (RFG), care este menținută de un echilibru delicat între forțele vasoconstrictoare și vasodilatatoare [1]. Deși nou-născutul are condiții suficiente pentru creștere și dezvoltare normală, rata joasă de filtrare glomerulară limitează adaptarea postnatală a rinichiului la factorii de stres exogeni și endogeni [2]. Acest răspuns limitat predispune nou-născuții la dezvoltarea IRA, mai ales la copii cu greutate mică la naștere (prematrii și copii cu RCIU) [3]. Având în vedere această predispoziție, identificarea timpurie a IRA la nou-născut este esențială pentru păstrarea funcției renale.

Din studiile publicate rezultă că incidența IRA este estimată în valoare de la 8% până la 24%, iar rata mortalității este de la 10% până la 61% [4]. Acest procent probabil este subestimat, deoarece multe cazuri de IRA nonoligurică, care apare la nou-născuții din RTI, sunt excluse [1]. Din numărul total de nou-născuți vii incidența IRA este 0,1%.

După cauzele apariției, IRA la nou-născuți este clasificată în: IRA prerenală (hipovolemia, hipotensiunea, hipoxia, sepsisul) (75-80%); IRA renală/intrinsică (asfixia, sepsisul, tromboza vaselor renale, nefritele in-

terstițiale, medicamentele nefrotactice) (10-15%); IRA postrenală/obstructivă (5%) [5].

Diagnosticul de IRA, ca regulă, se stabilește în baza concentrației serice a creatininei, dar totuși nivelul ureei și al creatininei plasmatică sunt indici relativ insensibili ai funcției glomerulare și ai ratei de filtrare glomerulară.

Determinarea activității fermenților urinei permite diagnosticarea patologiei renale, deoarece epiteliul renal este sursa principală a enzimuriei. Creșterea activității în urină a  $\gamma$ -glutamyltransferazei, a fosfatazei alcaline și a lactatdehidrogenazei ne vorbește despre afectarea proximală a nefronului, afectarea distală este caracterizată de ariilsulfataza-A și  $\beta$ -glucuronidază, afectarea glomerulului fiind caracterizată de creșterea activității colinesterazei.

Scopul tratamentului în IRA este prevenirea sau limitarea afectării renale. Managementul medical în caz de IRA este îndreptat spre diagnosticarea precoce a cauzelor etiologice, strategiile terapeutice sunt îndreptate spre corecția complicațiilor IRA.

Prognosticul IRA. Incidența exactă a patologiei renale cronice (PRC) după IRA la nou-născuți este necunoscută, deși la adulți datele prezente ne sugerează o incidență crescută a PRC și o rată înaltă a mortalității după IRA [17,

18, 19]. Într-un studiu recent se vorbește despre mortalitatea crescută în rândul copiilor ce au suportat IRA chiar în primii ani după externare. În plus, peste 50% din copii au cel puțin un semn de PRC peste 3-5 ani de la evenimentul inițial [20]. În modelele pe animale a fost demonstrată o relație netă între IRA și PRC pe termen lung, deoarece are loc deteriorarea celulelor endoteliale vasculare ce duce la fibroză și pierderea funcției renale [20].

**Scopul studiului:** stabilirea precoce a diagnosticului de IRA în baza fermenților urinei cu aprecierea locului de afectare renală.

**Materialie și metode:** studiul descriptiv a fost efectuat în baza examinării a 26 de copii din secția de reanimare și terapie intensivă nou-născuți IMSP ICȘOS-MșiC. Studiul clinic a inclus diureza, dinamica masei corporale, prezența edemelor/scleremei, nivelul TA. Studiul paraclinic AGS, PCR, hemocultura, creatinina, ionograma, enzimele urinei, USG rinichilor – pentru a exclude anomaliile de dezvoltare a rinichilor; la 5 copii decedați s-a efectuat histologia rinichilor. Studiul histologic s-a efectuat prin metoda uzuală și prin aplicarea reacției imunohistochemice cu utilizarea anticorpilor primari monoclonali. Enzimele urinei au fost determinate prin metode biochimice fotometrice standardizate utilizând kituri de reagenți Diasys (Germania), la analizatorul biochimic StarDast (Germania).

**Rezultatele obținute.** Pentru a stabili diagnosticul de IRA la copiii internați primar se determina nivelul seric de creatinină (Cr) în primele 24-48 de ore.

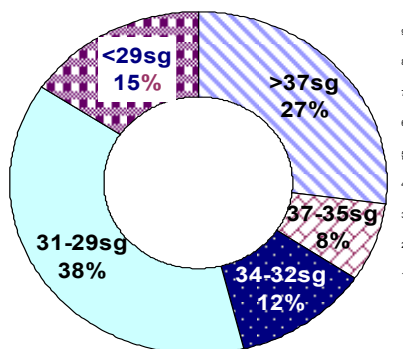


Fig. 1. Repartizarea copiilor după termenul de gestație

Nou-născuții cu nivelul de Cr mai mare de 0,15mmol/l au fost incluși în studiu. În total au fost selectați 26 de nou-născuți. Din ei 15 (57,6%) au fost de sex masculin și 11 (42,4%) de sex feminin. Din totalul de 26 de copii incluși în studiu, 15 copii au decedat (57,6%) și 11 copii au supraviețuit (42,4%).

După termenul de gestație copiii s-au repartizat în felul următor: >37sg - 6 copii (26,9%), 37-35sg - 2 copii (7,6%), 34 - 32sg - 3 copii (11,5%), 31-29sg - 10 copii (38,4%), ≤29sg - 4 copii (15,4%), 76,9% de copii incluși în studiu au fost prematuri. (fig. 1.). Lotul copiilor decedați total 15 copii, după termenul de gestație au fost repartizați în felul următor: născuți la termen 5 copii (33,3%) și copii prematuri 10 (66,7%). În lotul copiilor supraviețuitori 11 copii (42,3%), prematuri erau 9 (81,2,%) și 2 copii la termen (18,2%). Atât în grupul copiilor care au supraviețuit cât și al celor decedați predomină prematurii (fig. 2).

Factorii predispozanți ai IRA în grupul general de copii s-au repartizat în modul următor: pe primul loc a fost sepsisul - 15 copii (57,6%), pe al II-lea loc BMH - 5 copii (19,2%) și pe al III-lea loc asfixia - 4 copii (15,4%); pneumonia congenitală - 1 copil (3,8%), HPP - 1 copil (3,8%) (fig. 3).

Cauzele de deces în lotul copiilor la termen: 2 copii cu septicemie neonatală (40%), 3 copii cu asfixie obstetricală (60%). În lotul copiilor prematuri decedați septicemia a fost cauză de deces în 8 cazuri (80%), BMH în 2 cazuri (20%). Media de creatinină în acest lot a fost

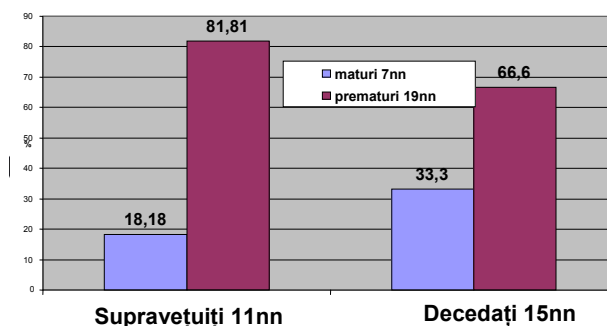


Fig. 2. Repartizarea copiilor după termenul de gestație la copiii decedați și supraviețuiți

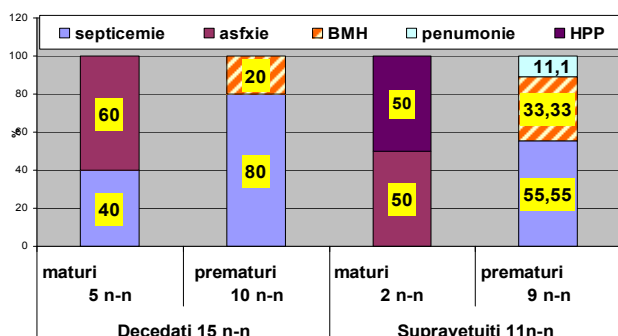


Fig. 3. Factorii de risc ai IRA

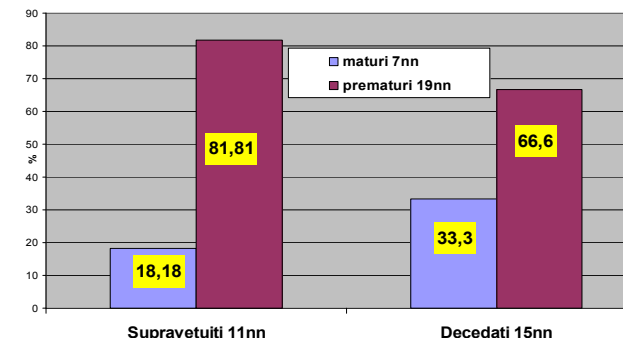


Fig. 4. Repartizarea copiilor cu IRA în funcție de diureză

0,43mmol/l ( $\pm 0,13$ ). În lotul copiilor decedați 14 copii (93,%) copii au realizat forma oligurică a IRA (fig.4). Pentru copiii prematuri semnul clinic caracteristic, pe lângă oligurie, a fost sclerema tegumentelor.

Factorii de risc în realizarea IRA la copiii prematuri care au supraviețuit s-au repartizat în felul următor: septicemia - 5 copii (55,5 %), BMH - 3 copii (33,3%), pneumonia congenitală - 1 caz (11,1%). La copiii la termen care au supraviețuit s-a înregistrat 1 caz de hipertensiune pulmonară persistentă (50%) și 1 caz de asfixie (50%). Media de creatinină în acest grup a fost 0,24 mmol/l ( $\pm 0,22$ ). În lotul copiilor supraviețuitori forma oligurică au realizat-o 5 copii (45, 45%) (fig.4).

Primar fermenții urinei au fost colectați la 24-48 ore de viață la copii cu creatinina mai mare de 0,15 mmol/l (19 copii). Pentru a depista afectarea tubilor proximali, în urină au fost determinate fosfataza alcalină și  $\gamma$ -glutamyltransferaza. Afectarea glomerulului a fost determinată prin aprecierea nivelului de colinesterază în urină (tab.1).

Media concentrațiilor enzimelor diferă în funcție de perioada colectării, pikul cel mai înalt s-a determinat după 72 de ore de viață, astfel reflectând progresarea procesului de afectare a rinichilor, mai ales a tubilor proximali (tab.1) (fig.5).

Tabelul 1

**Dinamica enzimelor urinei în primele 27-48 ore și după 72 de ore de viață (U/l)**

	Fosfataza alcalină (U/l) (FA)	$\gamma$ - GGT U/l	Colinesteraza U/l (CE)
24-48 ore	6,4 ( $\pm 1,6$ )	11,08 ( $\pm 1,75$ )	23,8 ( $\pm 4,7$ )
> 72 ore	8,9 ( $\pm 1,8$ )	20,2 ( $\pm 2,3$ )	24,6 ( $\pm 3,6$ )

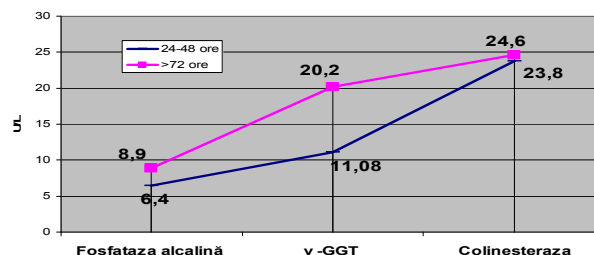


Fig. 5. Dinamica enzimelor urinei în primele 24-48 ore și după 72 de ore de viață (U/l)

Tabelul 2

**Nivelul enzimelor urinare în grupul copiilor decedați și supraviețuitori (U/l)**

Enzimele urinei	Copii decedați (N 15)	Copii supraviețuitori (N11)	p
Fosfataza alcalină (U/l)	10,7 ( $\pm 1,9$ )	6,4 ( $\pm 1,6$ )	p<0,001
$\gamma$ -GGT (U/l)	15,05 ( $\pm 1,75$ )	11,9 ( $\pm 1,2$ )	p<0,05
Colinesteraza (U/l)	24,5 ( $\pm 4,7$ )	20,2 ( $\pm 1,4$ )	p<0,05
Creatinina	0,43 ( $\pm 0,13$ ).	0,24mmol/l ( $\pm 0,22$ )	p<0,001

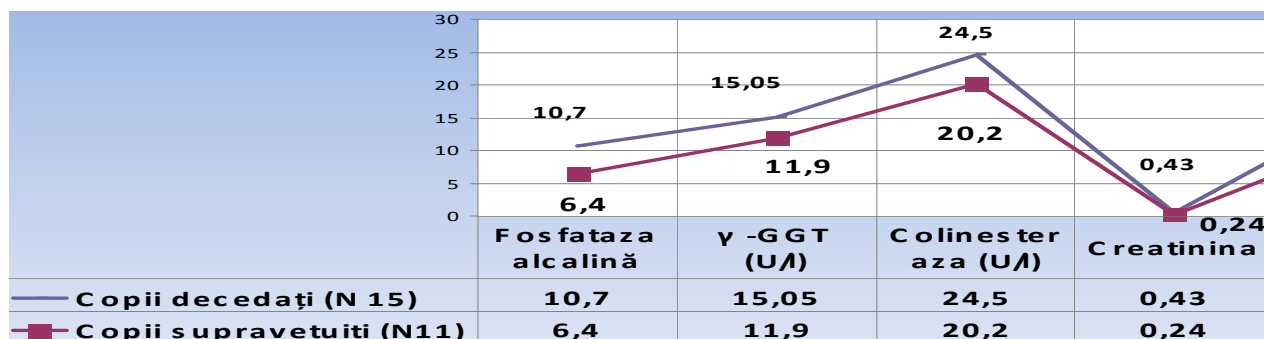


Fig. 6. Nivelul enzimelor urinare, creatininei și ureiei în grupul copiilor decedați și supraviețuitori (U/l)

Valorile enzimelor urinare, creatininei și ureiei în grupul copiilor decedați sunt mai mari în comparație cu grupul copiilor rămași în viață (tab. 2, fig. 6).

Nivelul enzimelor urinare față de nivelul creatininei pe parcursul primelor 7 zile de viață a demonstrat o creștere în dinamică comparativ cu descreșterea progresivă a nivelului creatininei (fig. 7).

La copiii decedați afectarea nefronului în raport

de nivelul enzimelor s-a repartizat în felul următor: afectarea izolată a glomerulului la 2 copii (13%), afectarea izolată a tubilor contorți la 10 copii (67%), afectarea mixtă la 3 copii (20%) (fig.5). La copiii supraviețuitori afectarea nefronului în funcție de nivelul enzimelor s-a repartizat în felul următor: afectarea izolată a glomerulului la 1 copil (9%), afectarea izolată a tubilor contorți la 7 copii (64%), afectarea mixtă la 3 copii (27%). Atât la

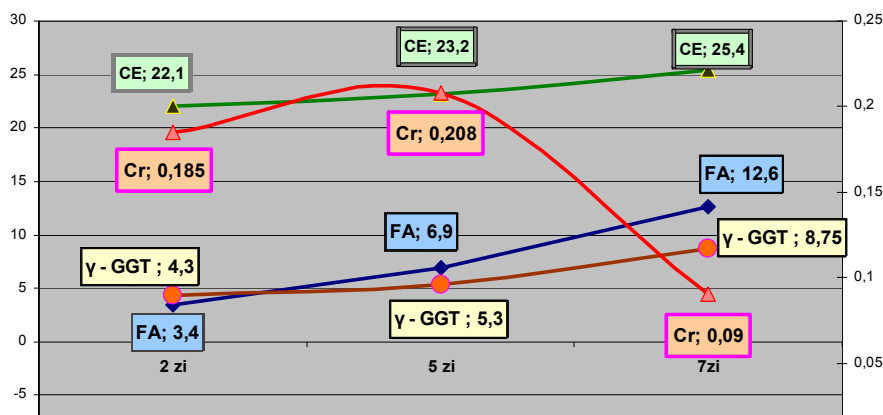


Fig. 7. Dinamica enzimelor urinare față de nivelul creatininei

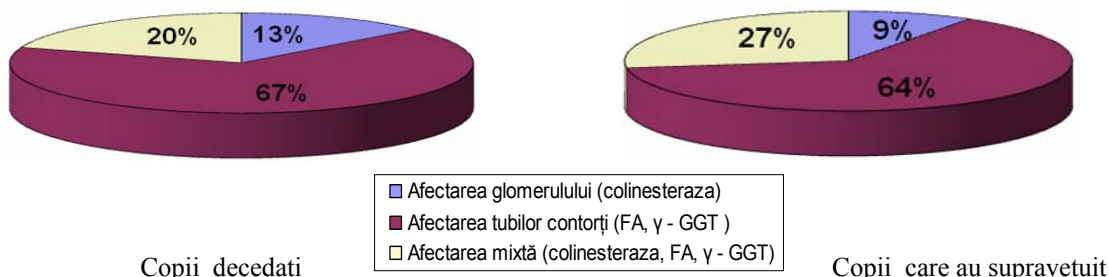


Fig. 8. Afectarea nefronului în funcție de nivelul enzimelor urinei

copii decedați cât și la cei care au supraviețuit se observă că are loc o afectare preponderentă a tubilor contorți proximali. La copiii ce au avut afectarea glomerulului unul din semnele clinice era prezența hematuriei.

La copiii decedați s-a observat că nivelurile înalte ale fermenților au reflectat preponderent afectarea tubilor contorți, ceea ce a fost confirmat și prin examenul histologic postmortem (tab.3, fig. 8).

Rezultatele histologice. Studiul morfologic prin metoda uzuală a rinichilor nou-născuților cu procese inflamatorii a relevat dereglări circulatorii de divers grad de intensitate în glomerulii renali și leziuni distrofico-necrobiotice avansate ale epiteliului tubilor contorți. Dereglările circulatorii în glomerulii renali se manifestau prin

congestie pronunțată sau hiperemia rețelei glomerulare, adesea cu prezența agregăției eritrocitare (fig.6). De remarcat că cele mai avansate modificări morfologice în rinichii acestor nou-născuți au survenit în epiteliul tubilor contorți. Leziunile nefroteliului nu prezentau o localizare tubulară electivă și se manifestau prin distrofie proteică și, în special, hidropică, uneori ajungând până la necroză celulară pe arii vaste cu cariopinoză și dispariția nucleilor (fig. 7). Metoda imunohistochimică aplicată în procesul de studiu al rinichilor copiilor cu diverse procese hipoxice a relevat evoluția procesului de apoptoză în nefroteliul tubular. Astfel, imunomarcaj pozitiv s-a obținut la aplicarea anticorpilor primari Bax și CD95 – markerii apoptozei (fig.8, 9).

#### Necronefroză/necroză tubulară

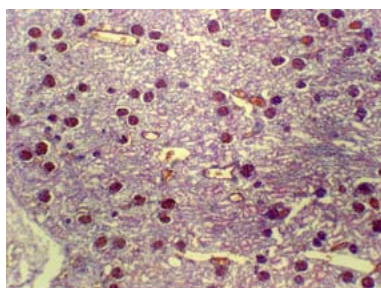


Fig. 6. IRA: hiperemia difuză a glomerulilor renali, necronefroză. Nou-născutul S. TG 32 săptăm. Diagnosticul morfopatologic: Pneumonie postaspiratorie. Hematoxi-lină-eozină. X 40.

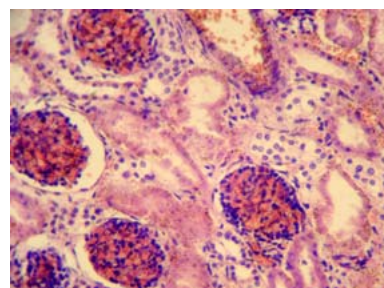


Fig. 7. IRA: hiperemia difuză a glomerulilor renali, necronefroză. Nou-născutul S. TG 32 săptăm. Diagnosticul morfopatologic: Pneumonie postaspiratorie. Hematoxi-lină-eozină. X 200.

## Apoptoza

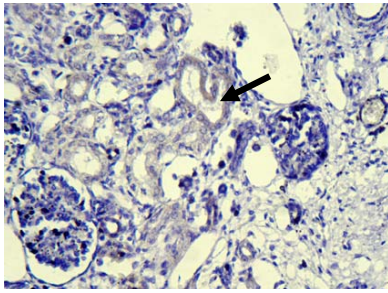


Fig. 8. Apoptoza celulelor epiteliale a unor tubi contorți renali. Nou-născutul D. TG 24-25 săptăm. Diagnosticul morfopatologic: Boala membranelor hialine. ←Imunomarcaj 2+ pentru Bax, Reacție imunohistochimică. Tehnica LSAB2, X 100.

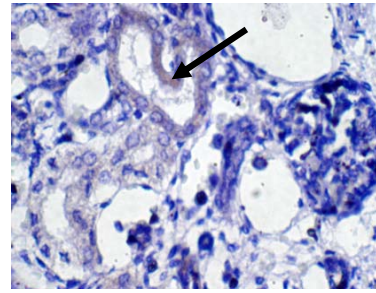


Fig. 9. Apoptoza celulelor epiteliale a unor tubi contorți renali. Nou-născutul D. TG 24-25 săptăm. Diagnosticul morfopatologic: Boala membranelor hialine. ←Imunomarcaj 3+ pentru CD95, Reacție imunohistochimică. Tehnica LSAB2, X 200.

**Discuții.** Cele mai multe studii cu privire la incidența IRA au fost descrise la nou-născuții la termen ce au suportat asfixie. Trei studii diferite observaționale au descris incidența IRA în acest subgrup de nou-născuți. Karłowicz și Adelman [6] au comparat nou-născuții la termen cu asfixie severă față de asfixie moderată. Ei au descoperit că IRA (creatinina serică > 1,5 mg/dl) a apărut la 20/33 (66%) de copii cu asfixie severă comparativ cu 0/33 (0%) la cei cu asfixie moderată. Aggarwal și colab. [7] a arătat că incidența IRA la nou-născuții cu scorul Apgar ≤ 6 puncte la 5 minute de viață a fost de 56% comparativ cu 4% în grupul de control. Gupta și colab. [8] a constatat o incidență de 47% a IRA și a mortalității de 14,1% la nou-născuții cu scoruri Apgar ≤ 6. Toate aceste studii au raportat o incidență de peste 50% a IRA forma nonoligurică, astfel subliniind insensibilitatea oliguriei pentru anticiparea IRA la nou-născuți. Rata mortalității generale în IRA oligo-anurică variază de la 25% la 78% [9]. Mathur și col. [10] într-un studiu prospectiv, a raportat o incidență de 26% a IRA la nou-născuții la termen cu sepsis. Rata mortalității în urma septicemiei a fost semnificativ mai mare la nou-născuții cu IRA decât la cei fără IRA (70,2% vs 25%, P < 0,001).

**Diagnosticul IRA.** IRA neonatală este suspectată când nivelul creatininei plasmatică este mai mare de 1,5 mg/dl (0,15mmol/l) pentru cel puțin primele 24 - 48 ore de viață, cu condiția că funcția renală la mamă este normală. Acest nivel de creatinină corespunde cu reducerea RFG cu 50%. IRA se stabilește și în cazul creșterii zilnice a creatininei serice mai mult de 0,3 mg/dl/zi, și/sau dacă nivelul creatininei serice nu scade sau crește în prima săptămână de viață [11].

Prezența oliguriei/anuriei este diagnosticată când diureza după prima zi de viață este mai mică de 1ml/kg/oră. Copiii cu IRA pot prezenta și o diureză normală, mai ales copii după asfixie, de aceea este necesar monitoringul strict al creatininei. Definirea IRA, în funcție de fluxul urinar, în forme oligurice și nonoligurice, poate fi utilă în abordarea terapeutică și evaluarea prognosticului [12, 13].

Nivelul ureei și al creatininei plasmatică sunt, totuși, indici relativ insensibili ai funcției glomerulare și ai ratei de filtrare glomerulară (GFR) [14, 15, 16].

**Enzimele urinare și biomarkerii.** Determinarea nivelului de enzime în urină poate fi folosită pentru diagnosticarea nivelului de afectare al rinichilor, deoarece în funcție de profunzimea și nivelul de afectare al parenchimului renal în urină se elimină enzimele ce caracterizează localizarea celulară regională. Enzimele sunt distribuite neuniform în diferite regiuni ale nefronului, astfel în caz de afectare a diferitor structuri ale nefronului, în urină se elimină diferiți fermenți sau grupuri de fermenți. Fosfataza alcalină (FA) se află în stratul cortical al rinichilor, este o enzimă derivată din membrana plasmatică a nefrocitului. Activitatea FA crește în caz de afectarea tubilor contorți proximali.  $\gamma$ -glutamyltransferaza ( $\gamma$ GT) se determină în celulele proximale ale tubilor contorți și în brațul descendent al ansei Henle. Creșterea nivelului  $\gamma$ -GT se determină în stadiul precoce al afectării renale. Colinesteraza (CE) este unicul ferment ce arată afectarea glomerulului.

**Histologia rinichilor.** Necroză sau apoptoză? Cu toate ca termenul de necroză tubulară acută este utilizat pentru a descrie patologia IRA, acesta nu este cel mai reușit termen, deoarece celulele epiteliale tubulare renale mor atât prin apoptoză cât și prin necroză. [20]. Lezarea segmentelor glomerulului în necroză celulară și apoptoză în IRA: necroza celulară - tubul proximal va prezenta leziuni histologice, apoptoza - ansa Henle, tubii contorți distali precum și tubii colectori. Schimbări structurale caracteristice din tubii renali sunt edemul epitelului tubilor cu degenerescență, necroză, ruperea membranei bazale, dilatarea lumenului tubilor, schimbări în interstițiu – edem, infiltrație limfocitară, stază vasculară, schimbări în vase – microtromboze, spasm vascular.

Indometacina, ibuprofenul și gentamicina sunt deseori administrate prematurilor între 24 și 28 sg, în perioada când continuă glomerulogeneza. Insuficiență renală după administrarea de indometacina apare în 25% cazuri. Posibilele efecte morfologice ale acestor medi-

camente sunt în mare parte necunoscute. Într-un studiu pe animale a fost cercetat efectul acestor medicamente. Administrarea indometacinei/ibuprofenului și gentamicinei a dus la vacuolizarea epiteliului tubilor proximali, cu pierderea structurii vilamentoase, polimorfism al mitocondriilor, edem interstițial, depuneri intratubulare de proteină, dar fără modificări semnificative ale glomerulului renal [21].

Studiile efectuate de Solez [22] și mai târziu de Olsen și Hansen [23] au aratat că necroza tubulară acută în urma leziunii hipoxice/ischemice afectează preponderent segmentele tubulare distale din stratul medular (partea ascendentă a ansei Henle și tubii colectorii) față de segmentele proximale tubulare situate în partea externă a stratului medular și celui cortical.

#### **Concluzii:**

1. Factor de risc pentru IRA la copiii prematuri este septicemia - 65%, iar la copiii la termen asfixia - 100%.
2. IRA s-a dezvoltat preponderent la copiii prematuri (76,9%).
3. Pentru copiii decedați este caracteristică forma oligurică a IRA (93,3%).
4. Enzimele urinei pot fi folosite pentru diagnosticul precoce al insuficienței renale la nou-născut.
5. Studiul enzimelor urinare este necesar a fi efectuat în dinamică pentru a determina evoluția procesului în rinichi
6. Enzimele urinei pot fi folosite pentru diagnosticul topicii afectării.
7. Afectarea tubilor renali are loc atât prin necroză cât și prin apoptoză.

#### **Bibliografia:**

1. **Drukker A, Guignard JP.** Renal aspects of the term and preterm infant: a selective update. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14:175–182
2. **Toth-Heyn P, Drukker A, Guignard JP.** The stressed neonatal kidney: from pathophysiology to clinical management of neonatal vasomotor nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2000;14:227–239
3. **Tulassay T, Vászrhelyi B.** Birth weight and renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2002;11:347–35
4. **Andreoli SP** (2004) Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 8:112–123
5. **Hentschel R, Lodige B, Bulla M.** Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin.Nephrol* 1996; 46:54–8.
6. **Karlowicz MG, Adelman RD (1995)** Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 9:718–722
7. **Aggarwal A, Kumar P, Chowdhary G, Majumdar S, Narang A** (2005) Evaluation of renal functions in asphyxiated newborns. *J Trop Pediatr* 51:295–299
8. **Gupta BD, Sharma P, Bagla J, Parakh M, Soni JP** (2005) Renal failure in asphyxiated neonates. *Indian Pediatr* 42:928–934

9. **Annabelle N., Chua, A. N. et al.** Acute Renal Failure Management in the Neonate. *Neoreviews* 2005;6:e369-e376

10. **Mathur NB, Agarwal HS, Maria A** (2006) Acute renal failure in neonatal sepsis. *Indian J Pediatr* 73:499–502

11. **Gouyon J B, Guignard J P,** Management of acute renal failure in newborns. *Pediatr. Nephrol* 2000,14:1037-1044.

12. **Moghal NE, Embleton ND.** Management of acute renal failure in the newborn. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* (2006) 11, 207-213;

13. **Mathew M. Hand, Steven R., William E. Harmon** – “ Intensive Care“. În *Barratt TM, Avner E.D. Harmon W. Pediatric Nephrology.* 4th ed Baltimore, Md:Lippincott Williams &Wilkinson; 1999:1135-1142)

14. **Robert W. Schrier, Wei Wang, Brian Poole, Amit Mitra** . Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest,*2004 July :114(1):5-14;

15. **Stuart L. Goldstein,** Pediatric acute kidney injury: it’s a time for real progress. *Pediatr Nephrol* (2006 )21:891-895;

16. **Ravindra L. Mehta, Glenn M. Chertow;** Acute renal failure Definition and classification: Time for change? *J Am Soc Nephrol*14:2178-2187,2003

17. **Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, Cho KC, Himmelfarb J, Ikizler TA** (2006) Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int* 70:1120–1126;

18. **Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC, Neumayer HH** (2002) Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 40:275–279 ;

19. **Loef BG, Epema AH, Smilde TD, Henning RH, Ebels T, Navis G, Stegeman CA** (2005) Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patients predicts in-hospital mortality and long-term survival. *J Am Soc Nephrol* 16:195–200

20. **Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL** (2001) Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol* 281:F887–F899.

21. **Kent, Alison L.; Maxwell, Lesley E.; Koina, Mark E.; Falk, Michael C.; Willenborg, David; Dahlstrom, Jane E.;** Renal Glomeruli and Tubular Injury Following Indomethacin, Ibuprofen, and Gentamicin Exposure in a Neonatal Rat Model; *Pediatric Research:* September 2007 - Volume 62 - Issue 3 - pp 307-312

22. **Solez K, Morel-Maroger L, Sraer JD.** The morphology of ‘acute tubular necrosis’ in man: analysis of 57 renal biopsies and a comparison with the glycerol model. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 362–376.

23. **Olsen TS, Hansen HE.** Ultrastructure of medullary tubules in acute tubular necrosis and acute interstitial nephritis in man. *APMIS* 1990; 98: 1139–1148.

*Receptionat 26.08.2010*

P. Stratulat, Marcela Șoitu, Ludmila Ciocârla, Galina Șcerbacova, Ludmila Rusu, Iulia Procopciuc  
**REPRETINA ÎN TRATAMENTUL ȘI PROFILAXIA ANEMIEI LA PREMATURI: DA SAU NU?**  
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*

**SUMMARY**

**REPRETINA IN TREATMENT AND PREVENTION OF ANEMIA IN PREMATURE INFANTS: YES OR NO?**

**Key words:** anemia, premature infants, repretina.

**Background.** Erythropoietin is available as a therapeutic agent produced by recombinant DNA technology in mammalian cell culture. It is used in treating anemia of prematurity. Repretina is one of the forms of erythropoietin as biomedicine.

**Material and methods:** The study reveals the dynamic evaluation of hematological indicators: hemoglobin, hematocrite, the reticulocytes, as well as the number of early and late transfusions at the lot of 30 VLBW newborns who have benefited from the treatment with repretin in comparison with 30 newborns of the same anthropometric indicators who have followed the treatment with iron for early premature anemia.

**Results:** The treatment was starting at end of first week of life with doze of 600 UN/KG/WEEK, divided in 3 dozes, subcutaneous in term of 6 weeks or untill 37 weeks of gestation.

The treatment with iron drugs was started at end of first weeks of life with dose of 0.5 mg/kg/day with progressive increase of doze until 6-8mg/kg/day for 10-15 day. And asociated with folic lead 2.5 mg/day, vitamine E 15 mg/day.

The treatment was initiated when enteral alimentation was over 20ml/kg/day >75Kcal/kg/day The mator group start treatment with iron drug at 3 weeks of life 6mg/kg.day, folic lead 2.5 mg/kg/day, vitamine E. Monitoring was efectuated trough determine hematological parameters HB, HT, reticulocyte at 10 days, 1 month, 2 months, 37 weeks postconceptional. The precoce hemotransfusion was considering untill 15 days of life and tardive after 15 days postnatal. The semnificative diference between thouse 2 group apare at 1 month of live with superior level of HB, HT wich received repretine at 2 month of life and 37 weeks of gestation.

**Conclusions:** The administration of repretin improves significantly the dynamics of hematological indicators and considerably reduces the need in late transfusions. Treatment with repretin have a good point in calitative superior transfusion program.

**Introducere:**

Anemiile prematurului sunt reprezentate de anemiile neonatale imediate și de anemiile secundare. În primele luni de viață anemia se întâlnește la fiecare al cincilea copil prematur sănătos și la 80 -100 % din prematurii cu complicații în perioada neonatală precoce. Cu cât este mai mică perioada de gestație cu atât anemia se întâlnește mai frecvent. (9-10) Ca nosologie, anemia prematurului a fost descrisă primar de I Shulman în 1959, care a determinat 3 faze ale stării. Prima fază – anemia precoce a prematurului, care este determinată de scăderea nivelului de hemoglobină. A II-a fază intermediară – menținerea nivelului scăzut de hemoglobină și faza a III – apariția semnelor de hipoxie tisulară. Majoritatea savanților contemporani definesc două forme de anemie a prematurului – precoce și tardivă.

Anemia precoce este esențialmente hiporegenerativă, iar cea tardivă se caracterizează prin carențe marțiale.

Anemia precoce se definește ca o anemie normo-

cromă, normocitară, aregenerativă, cu reticulocitoză scăzută, cu valori ale hemoglobinei de 7-10g/100 ml spre a 6-a săptămână postnatal la prematurul născut sub 32 săptămâni de gestație sau mai devreme din a 4-a săptămână postnatal la mării prematuri [1,2,3].

Eritropoietina este principalul stimulator al eritropoiezei fetale și neonatale, care acționează asupra tuturor nivelurilor de eritropoieză. Ca o consecință directă utilizarea eritropoietinei poate reprezenta o soluție terapeutică sigură și în același timp: fiziologică [4]. Eficacitatea tratamentului cu eritropoietină depinde de asigurarea organismului cu fier. Nou-născuții ce au primit eritropoietină, prezintă o scădere esențială de fier seric, feritină, transferină chiar și la administrarea concomitentă a preparatelor de fier (2-6 mg/kg/zi) și vit E (5-15 mg/zi) (11-12). Acest fapt impune administrarea obligatorie a preparatelor de fier concomitent cu eritropoietina, iar doza este de 3-16 mg/ kg

**Scopul:** Tratamentul preventiv cu repretină (eritropoietină) a fost una din strategiile propuse pentru pro-

filaxia, tratamentul și diminuarea numărului de transfuzii la nou-născutul cu greutate foarte mică la naștere.

**Material și metodă:** Sub supravegherea noastră s-au aflat 30 nou-născuți prematuri cu următoarele caracteristici antropometrice: vârsta gestațională < 32 săptămâni, greutatea < 1500 g și cei cu restricție de creștere intrauterină, respectiv cu G < 1500 g. Lotul martor a fost ales dintre nou-născuții internați ce îndeplineau aceleași criterii antropometrice și au urmat doar tratament cu fier.

Vârsta gestațională s-a determinat după data ultimei menstruații sau ecografic.

Toți nou-născuții au fost repartizați în II loturi:

I 1 – 30 nou-născuți supuși tratamentului cu repretină.

II 1 - 30 nou- născuți (lotul martor)

Tratamentul s-a inițiat în lotul I la sfârșitul primei săptămâni de viață, când alimentația enterală a fost de 20 ml/kg/zi, > 75Kcal/kg/zi, >2g/kg/zi de proteine în doză de 600 Un/kg/săptămână, divizate în 2 prize, subcutanat, timp de 6 săptămâni sau până la 37 săptămâni de gestație (postconcepțional).

Tratamentul cu fier a fost administrat la a 10-a zi de viață cu o doză de 0,5 mg/kg/zi, cu creșterea progresivă a dozei până la 6-8mg/kg/zi în timp de 10-15 zile. S-a asociat acid folic 2,5 mg/zi, vitamina E – 15 mg în zi.

Lotul martor a început tratamentul cu fier din a 3-a săptămână de viață, 6 mg/kg/zi, acid folic 2,5 mg/zi, vitamina E.

Monitorizarea s-a efectuat prin determinarea parametrilor hematologici: Hb, Ht, număr de reticulocite la 10 zile, 1 lună, 2 luni, 37 săptămâni postconcepțional.

S-au considerat transfuzii precoce cele primite până la 3 săptămâni de viață, și tardive cele după 3 săptămâni postnatal.

Analiza rezultatelor statistice a fost efectuată cu utilizarea pachetelor programului STATISTICA for Windows 5.5 (StatSoft, Inc.)

Am considerat prag semnificativ statistic  $p < 0,05$ .

**Rezultate:** Cele două loturi inițial au fost omogene din punct de vedere antropometric, al vârstei gestaționale și al parametrilor hematologici (tab: 1, 2).

Tabelul 1:

#### Caracteristicile antropometrice ale loturilor

	LOTUL MARTOR	LOTUL DE STUDIU	P
NR.CAZ	30	30	
VÂRSTA GESTAȚIONALĂ (SĂPT)	31,39±1,50	30,499±1,75	0,06
GREUTATE NAȘTERE(G)	1356,97±179,85	1212±193,58	0,96
LUNGIME NAȘTERE(CM)	37,35±1,53	37,2±1,50	0,09
PERIMETRU CRANIAN(CM)	25,82±1,59	25,67±1,48	0,48

Nivelul de hemoglobină, Ht și reticulocite în ambele loturi a fost similar dar esențial mai jos decât normal. (tab. 2)

Tabelul 2:

#### Caracteristicile parametrilor hematologici

	LOT MARTOR	LOT STUDIU	P
Hb(g/dl)	90,82±3,24	87,05±3,08	0,49
Ht(‰)	0,31±0,23	0,30±0,99	0,26
Reticulocite%	7,1±0,7	6,8±0,61	0,47

În dinamică, în lotul de studiu am observat o scădere a hemoglobinei începând cu a zecea zi de viață până la vârsta de o lună, având apoi o tendință de stabilizare (fig.1).

În lotul martor se observă o scădere semnificativ mai mare ( $P < 0,02$ ) la o lună de viață: 10,0 g/l±1,62 față de 13,59g/l±1,21 la cei supuși tratamentului cu repretină și se menține până la 37 săptămâni postconcepționale (2 luni  $P < 0,03$ , 37 sp.  $P < 0,04$ ).

Hematocritul a prezentat o evoluție similară: fără diferențe semnificative la naștere dar cu diferențe semnificative la vârsta de o lună și 2 luni ( $P < 0,001$  și  $P < 0,006$  corespunzător) ( Fig 2).

Diferențele semnificative între cele două loturi sunt prezente la vârsta de o lună și 2 luni cu un nivel mai

crescut al Hb, Ht-ului la cei care au primit repretină; la vârsta de 37 săptămâni postconcepțional diferențele se atenuază, dar se mențin esențiale.

Numărul reticulocitelor prezintă o valoare semnificativ mai mare la cei cu tratament, diferență ce se menține până la vârsta de 37 de săptămâni postconcepțional fig.3).

Numărul transfuziilor precoce a fost sensibil egal în cele două grupuri: 36,65±3,43 tranfuzii la lotul martor, față de 34,64±0,05 la cel cu tratament,  $p < 0,94$ .

Numărul tranfuziilor tardive este însă diferit semnificativ la cele două loturi: 2,5±1,10 la cei cu tratament, față de 16,6 ±1,58 la cei din grupul martor ( $p < 0,001$ ).

**Discuții:** Terapia cu repretină s-a dovedit a fi benefică în prevenirea și tratamentul anemiei prematurului și



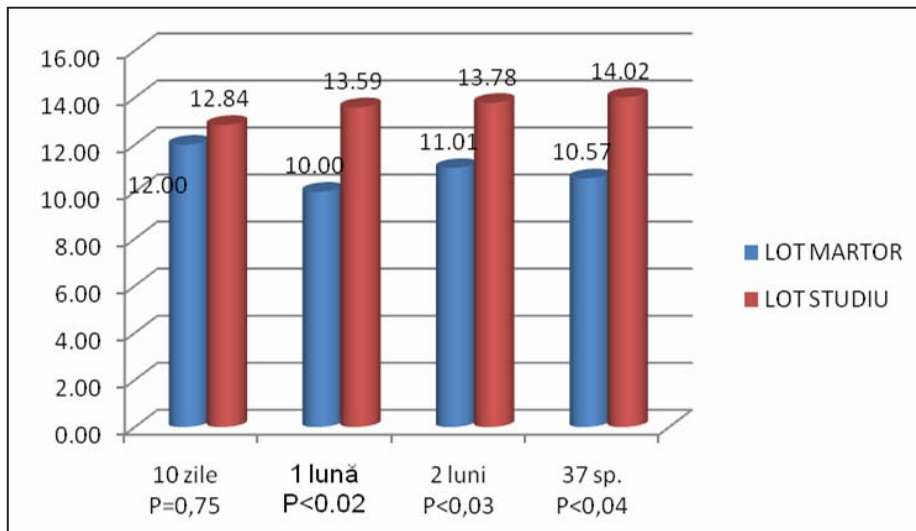


Fig.1: Evoluția Hemoglobinei (g/dl)

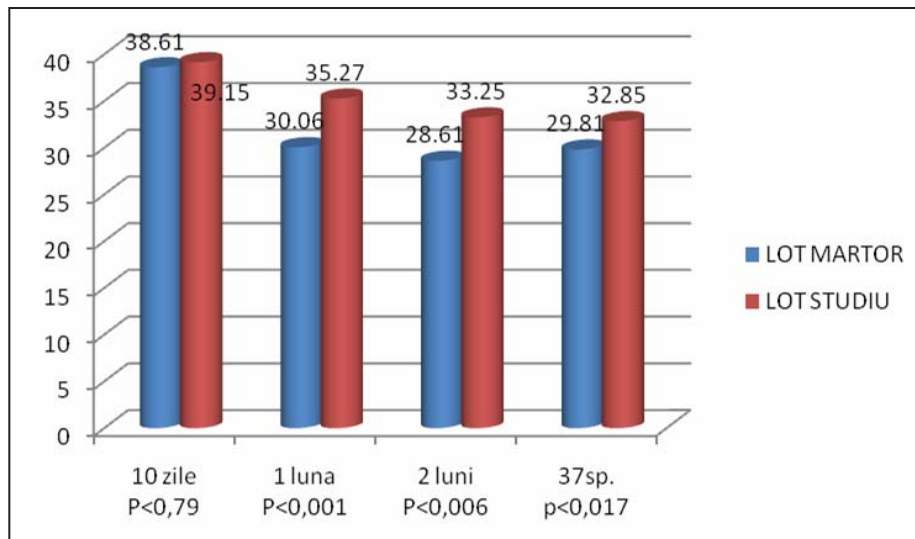


Fig 2: Evoluția hematocritului (%)

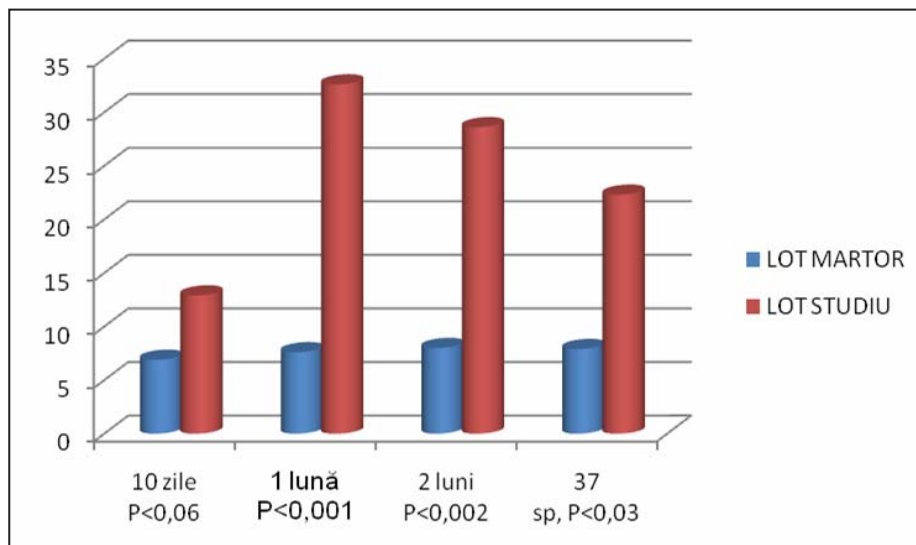


Fig.3: Evoluția reticulocitelor (%)

de asemenea cu micșorarea necesarului transfuzional [5].

De la 10 zile se observă în lotul de studiu o scădere progresivă a hemoglobinei care începe să se mențină constantă începând de la 1 lună.

În ceea ce privește hemoglobina, valoarea minimă se observă la 37 de săptămâni postconcepțional în lotul martor cu menținerea diferențelor semnificative între cele două loturi. Picaud [6] a obținut rezultate identice.

În alte studii Pierrat [7] a observat de asemenea o scădere progresivă a hemoglobinei și hematocritului cu o stabilizare a celor doi parametri după 3 săptămâni.

În studiul nostru diferențele semnificative ale parametrilor hematologici se mențin considerabil până la 37 săptămâni postconcepțional. Putem afirma că tratamentul cu repretină încetinește scăderea hemoglobinei și a hematocritului.

Numărul de reticulocite este de asemenea influențat de tratamentul cu repretină, în special la vârsta de o lună. Michael într-un studiu randomizat a evidențiat că numărul de transfuzii tardive este influențat de tratamentul cu eritropoietină [2]. Deborah [8] a observat de asemenea o creștere importantă a numărului de reticulocite în a 2-a și a 3-a săptămână de viață prin stimularea eritropoiezei în urma tratamentului cu eritropoietină.

Menținerea parametrilor hematologici la un nivel ridicat a permis reducerea nevoilor transfuzionale după 2 săptămâni de viață. [8] În prezentul studiu s-a remarcat de asemenea un număr de transfuzii tardive semnificativ mai mic la lotul care a beneficiat de tratament.

Evoluția ansamblului de parametri hematologici în urma tratamentului cu repretină permite observația influențării benefice a acestora, fiind o consecință și efectul asupra necesarului transfuzional tardiv al acestor nou-născuți.

### **Concluzii**

1. Tratamentul cu repretină: previne semnificativ scăderea hemoglobinei și a hematocritului.

2. La pacienții supuși tratamentului cu repretină crește esențialiv numărul de reticulocite.

3. Tratamentul cu repretină: reduce semnificativ necesarul hemotransfuziilor tardive la nou-născutul cu greutate foarte mică la naștere.

### **Bibliografie selectivă**

1. Burgue A., Gerard F., Pauchard JY, Rouveyrol M: Vers de meilleurs prescription de L'epo dans le traitement de l'anemie du premature, Progres en neonatologie, XXVIII-emes Journees Nationales de Neonatologie, Relier et Kergger, Paris, 1998

2. Doyle JJ : The Role Of Erythropoietin In Anemia Of Prematurity, Seminars in Perinatology, 1997, 21, 20-27

3. Lacombe C, Mayeux P: L' erythropoietine, Medecine Sciences, 11, 1995, 947-55

4. Neorecormon: Dossier Scientifique, France Pharma, Mannheim Boeringer, 1997

5. Bader D, Blondheim O, Jonas R, Admoni O, Abend-Winger M, Reich D, Lanir A, Tamir A, Eldar I, Attias D : Decreased ferritin levels, despite iron supplementation, during erythropoietin therapy in anaemia of prematurity, in Acta Paediatr 1996 Apr; 85(4):496-501

6. Picaud JC, Rived C, Claris O, Putet G: Utilisation profilactique de l' erythropoietine humaine recombinante chez les enfants prematurees, in Progres en Neonatologie, XXVIIIemes Journees Nationales de Neonatologie, J. P. Relier, Karger, Paris, 1998

7. Pierrat V, Haouari N, Liska A, Lequien P: Utilisation de l'erythropoietine chez des nouveau-nes de moins de 30 semaines: bilan de six mois d' experience, in Progres en Neonatologie, XXVIIIemes Journees Nationales de Neonatologie, J. P. Relier, Karger, Paris, 1998

8. Maier RF, Obladen M, Scigalla T, Linderkamp O: The effect of r-HuEPOetin Beta (recombinant erythropoietin) on the need for transfusion in very low birth weight infants, in N Engl J Med 1994; 330:1173-8

9. Shulman I. The anemia of premature. J Pediatr, 1999, vol 54.,p. 663-672

10. Ohls R.K. The use of erythropoietin in neonates. Clin Perinatol, 2000, vol.3,p.681-696.

11. Meyer M.,The defect of recombinant human erythropoietin in treatment of the anemia of premature. Pediatr, 1994, vol 93, p.918.

12. Maier R.F., Obladen M., et al High versus low-dose erythropoietin in extremely low birth weights infants. The European Multicenter rhERO Study Group J.Pediatr, 1998, vol.132, p.866-870.

*Recepționat 24.08.2010*

A. Jitarciuc P. Sratulat  
**PARTICULARITAȚILE NEURODEZVOLTĂRII COPIILOR  
CU SEPSIS NEONATAL ÎN PRIMUL AN DE VIAȚĂ**  
*IMSP Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului*

**SUMMARY**

**NEURODEVELOPMENTAL PARTICULARITIES OF PREMATURE CHILDREN WITH NEONATAL SEPSIS  
DURING FIRST YEAR OF LIFE.**

**Key words:** risk of neurodevelopmental, neurodevelopmental disorders, premature children.

**Background:** Recent studies show the fact that sepsis and systemic inflammatory response syndrome (SIRS) are associated with an increased risk of impaired development in premature children (4-6). Objective of the study is to elucidate the risk of neurodevelopmental outcomes in children that had neonatal sepsis, according to the birth weight and also interpretation the pathologies that have disturbed harmonious development during first year of life.

**Material and methods:** Retrospective study of records of 207 preterm children weighing between 500-2500 g who have suffered intrauterine infection during the neonatal period and were taken in Follow-up by the Centre for diagnosis and surveillance of neonatal PMSI Scientific Research Institute in the Field of Mother and Child care during 2009.

**Results:** Results: By the age of 1 year in group of premature babies with birth weight less than 1500g at high environmental risk ratio the corrected age is virtually 1:1, at this age there was no case of low risk.

**Conclusions:** From wide range of neurodevelopmental disorders of the very low birth weight and low birth weight babies with generalized infection were determined: disorders of muscle tone, hydrocephalus and/or secondary ventriculomegaly, cerebral congenital malformations, cerebral palsy, neurosensory deficiencies (retinopathy of prematurity, microphthalmia, optic nerve atrophy) and behavioral disorders such as attention deficit hyperactivity disorder syndrome (ADHD) that still represent the need of continuous rehabilitation.

**Actualități:** Infecția este o cauză majoră de mortalitate în prima lună de viață, contribuind la 13-15% din totalul deceselor neonatale. Meningita neonatală reprezintă o morbiditate gravă a sepsisului neonatal, apare la 2-4 cazuri/10.000 de născuți vii și contribuie în mod semnificativ la rata mortalității sepsis neonatal care este responsabil de 4% din totalul deceselor neonatale. *Listeria monocitogenă*, bacil grampozitiv, determină aproximativ 5-20% dintre cazurile de meningită bacteriană neonatală, fiind, în multe regiuni, al treilea agent etiologic ca frecvență după streptococul grupei B și *E. coli* (Mulder C, Zanen H, 1986; Synott M, Morse D, Hall S, 1994; Visintine A, Oleske J, Nehmias A et al, 1977). Speciile de *Citrobacter* sunt bacili gram-negativi care constituie, în mai puțin de 5% dintre cazuri, cauze ale meningitei neonatale (Kline M, 1988; Synnott M, Morse D, Hall S, 1994). Deși *Citrobacter* este o cauză rară de meningită neonatală, acest agent bacterian are particularitatea de a produce abcese cerebrale în 60-75% dintre cazurile de nou-născuți infectați. Meningoencefalita și sindromul sepsisului neonatal pot fi de asemenea cauzate de infecția cu adenovirus, enterovirus, coxsack-

ievirus, citomegalovirus ș.a. Spectrul patologiilor cauzate de infecția cu citomegalovirus (CMV) este treptat extins dincolo de combinația clasică: hepatosplenomegalie, trombocitopenie, microcefalie. Se descriu forme ale infecției congenitale specifice cu evoluție ușoară (2-4), este posibilă chiar și evoluția complet asimptomatică. Sondajele recente indică faptul că 1-2% din copii, aparent normal sunt afectați de citomegalovirus la naștere [5]. Întrucât studiile longitudinale ale copiilor asimptomatici nu au fost efectuate, patogenitatea virusului în aceste cazuri rămâne a fi incertă. În cazul diagnosticului precoce al semnelor clinice ce denotă sepsisul neonatal cu stabilirea unui tratament efectiv este posibil ca consecințele pe termen lung să nu intervină, contrariu crește rata mortalității, deficiențelor neurologice la distanță în 15-30% din nou-născuții cu meningită septică. Printre factorii de risc ce influențează prognosticul neurodevelopmental este infecția, cel mai des se asociază cu paralizie cerebrală (PC), Wu et Colford, 2008. Autorii demonstrează că riscul PC este crescut la copii prematuri sau la cei SGA în prezența corioamniotitei clinice (RR = 1,9 IC : 1,4-2,5) sau histologice (RR = 1,6 IC 0,9-2,7).

Studii recente indică faptul că sepsisul și sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) sunt asociate cu un risc crescut pentru deficiențe de dezvoltare la copiii născuți prematur [4-6]. Patogeneza disfuncțiilor este multifactorială și incomplet înțeleasă, hipoperfuzia țesuturilor și hipoxia tisulară sunt factori de dominanță. Mecanismele implică depunerea de fibrină care provoacă ocluzia patului microvascular, iar formarea exsudatului compromise în continuare oxigenarea adecvată, induce tulburări ale homeostaziei microvasculare. Rezultatul net este consolidat prin formarea microtrombilor de fibrină care induce leziuni la nivelul celular.

Infecția congenitală specifică cu CMV poate decurge sub forma generalizată sau locală, având evoluție acută, subacută și cronică. De remarcat ca infecția congenitală cu CMV are tendință tot timpul de a decurge sub forma generalizată frecvent dezvoltându-se encefalita. Focarele cel mai frecvent se localizează în zonele perivasculare ale emisferelor cerebrale cu formarea focarelor de necroză și calcinate. Letalitatea în caz de ICMV constituie 60-80%. La 90% din copii supraviețuitori se apreciază: holoprozencefalie, microcefalie, hidrocefalie, cataractă, corioretinite, microoftalmie, atrofie de nerv optic, hipoacuzie, diabet zaharat, sindactilie, fibroza chistică a pancreasului ș.a. Printre sindroamele neurologice ce predomină timp îndelungat este sindromul de inhibiție al SNC. Procesul este determinat nemijlocit de afectarea virală neuronală și de afectarea toxică a patului microvascular cerebral, se asociază cu defecte de transport al oxigenului cu dezvoltarea afectărilor de caracter autoimun al SNC. Infecțiile intrauterine sunt cauze majore ale

malformațiilor congenitale grave care implică sistemul cardio-vascular și nervos. Convulsiile neonatale asociate cu infecția CMV par să aibă cea mai rezervată prognosă. Perez-Jimenez și al., au descris zece cazuri de infecție congenitală cu CMV asociată cu o varietate de migrație neuronală și epilepsie. Tulburările de dezvoltare corticale includ agiriapachigiria, poligiria, schizencephalia și disgeneza bilaterală operculară. Aceste observații indică ca infecțiile congenitale pot duce la patologii de dezvoltare asociate cu epilepsia.

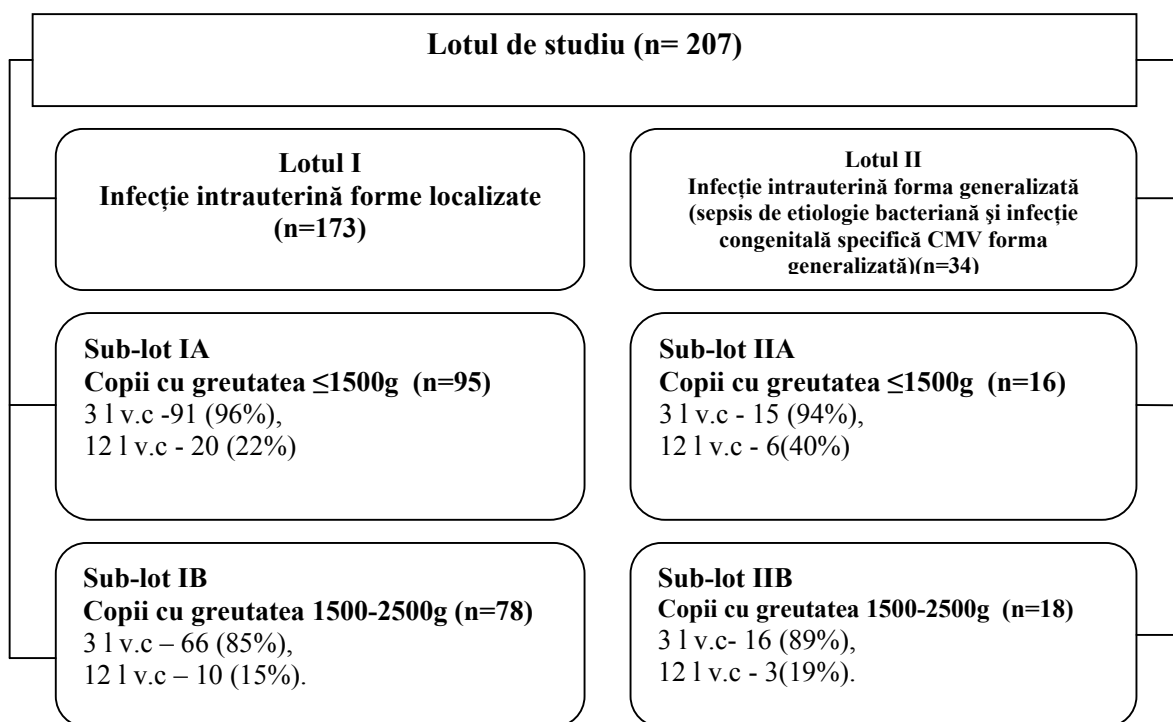
Termenul “prognostic” este una dintre cel mai utilizate noțiuni în discursurile medicale. Acesta se referă la un concept de preocupări, deciziile și discursurile cărora se referă către medicina perinatală. Acesta este începutul unei vieți dezarmată legitim și care are o valoare deosebită de prognostic. Nu există nici o altă disciplină în care sintagma “prognosticul pe termen lung” să fie mai aproape de realitate și nu sunt decât puține discipline în care implicațiile sale să fie prea radicale.

**Scopul:** Elucidarea riscurilor sechelelor neurodevelomentale pe parcursul primului an de viață a copiilor care au suportat sepsis neonatal în funcție de greutatea la naștere, precum și interpretarea patologiilor ce au perturbat dezvoltarea neuromotorie armonioasă.

**Materiale și metode:** Am realizat un studiu retrospectiv al fișelor a 207 copii născuți înainte de termen și prematuri cu greutatea cuprinsă între 500-2500g care au suportat infecție intrauterină pe parcursul perioadei neonatale și care au fost luați în evidența Centrului de diagnostic și supraveghere neonatală al IMSP ICȘDOS-MșiC pe parcursul anului 2009.

*Schema 1.*

### Repartizarea copiilor în loturile de studiu.



Au fost analizate datele din chestionarul examenului neurologic și datele interpretării testului BINS pentru vizitele de la 3 și 12 luni vârstă corectată (1 v.c). **Testul BINS (Bayley Infants Neurodevelopmental Screener, 1995)** a fost folosit pentru identificarea copiilor cu riscul dereglărilor de dezvoltare sau sechelelor neurodevelopmentale prin aprecierea a patru arii conceptuale de abilitate: 1. funcțiile neurologice de bază/intacte (postura, tonusul muscular, mișcărilor, asimetria, indicatori anormali); 2. funcții expresive (motorica grosieră, motorica fină, motorica orală/verbală); 3. funcții receptive (vizuale, auditive, verbale); și 4. procese cognitive (permanența obiectivă, orientare direcționată, rezolvarea problemelor).

**Rezultate și discuții:** Conform rezultatelor studiului nostru către vârsta de 3 l v.c în lotul copiilor cu infecție localizată mai mult de jumătate (63,31%) n-au prezentat tulburări de dezvoltare pe când în lotul copiilor cu infecție generalizată raportul riscului înalt este mai mare față de lotul control (57%). Către vârsta de 1 an v.c se

dublează incidența riscului mediu în lotul copiilor cu infecție localizată astfel încât sa atingă 52,63%, situație similară de fapt și cu riscul înalt în lotul copiilor cu infecție generalizată unde crește incidența riscului înalt practic de două ori (41,65%). Astfel, către vârsta de 1 an v.c în lotul copiilor prematuri cu masa la naștere mai mica de 1500g raportul riscului înalt cu cel mediu este practic de 1:1, nu s-a înregistrat la această vârstă nici un caz de risc scăzut.

Rezultatele studiului Baptise Epipage, Franța asupra unui lot de 6145 nou-născuți mai mici de 33 s.g cu masa mai mică de 1500g sunt asemănătoare cu rezultatele studiului EPICure [5]. Conform acestora către vârsta de doi ani 10 % din copii supraviețuitori prezintă paralizie cerebrală. Incidența variază în raport cu vârsta de gestație: 20 % pentru copii născuți la 24-26 s.g și doar 5% pentru 31-32 s.g. Tulburările senzoriale sunt frecvente, dintre care 10% prezintă dereglări auditive și 25% deficiențe vizuale.

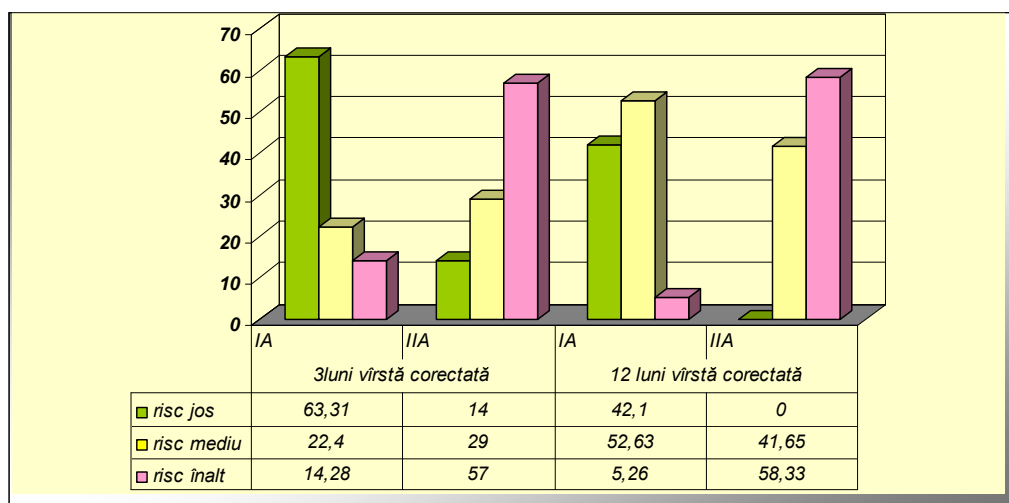


Fig 1. Repartizarea incidenței riscurilor copiilor cu greutate foarte mică cu sepsis neonatal și infecția CMV congenitală forma generalizată conform testului screenig BINS (Bayley Infant Neurodevelopmental Screener) la 3, 12 luni vîrstă corectată

Dacă e să analizăm incidența patologiilor ce au determinat prezența riscurilor sus-enumerate atunci în lotul copiilor cu infecție localizată la vârsta de 3 l v.c acestea au fost determinate în 36 (39,57%) cazuri de dereglările de tonus muscular și în 5,5% cazuri de ventriculomegalia secundară. În lotul copiilor cu infecție generalizată incidența sechelelor neurologice este mult mai înaltă atingând hidocefalia 40%, dereglările de tonus muscular 66,68%, comansând chiar două patologii concomitente, cum ar fi ventriculomegalia secundară 2 (13,34%) și retinopatia prematurului 2 (13,34%) iar pe de alta parte patologia de fond constituind 33,34% și infecțiile respiratorii recurente 2(13,34%). Cauza infecțiilor respiratorii recurente era ca consecința displaziei bronhopulmonare deoarece aceasta a fost stabilită în 1(6,67%) caz. Malformațiile congenitale cerebrale întâlnite în 5 (33,34%) cazuri ocupă și ele un loc important în structura retardului psihomotor pe parcursul primului an de viață, deoarece fiecare al treilea

copil evaluat la vârsta de 1 an v.c a prezentat retard psihomotor din cauza malformațiilor stabilite. Către vârsta de 1 an v.c în lotul copiilor cu infecție localizată riscul înalt a fost determinat de hidrocefalie în 5%, riscul mediu a fost determinat de prezența atrofiei de nerv optic - 5%, strabismului - 5%, și de dereglările neurocomportamentale – sindromul ADHD 15%. În lotul copiilor cu infecție generalizată incidența raportului 1:1 (risc înalt și mediu) era determinată de faptul că fiecare al treilea copil prezenta hidrocefalie sau dereglări neurosenzoriale, cum ar fi atrofia de nerv optic și microoftalmia în 33,34%, persista ventriculomegalia ca patologie concomitentă în 16,67% și retinopatia prematurului 1 (16,67%) caz.

Sindromul ADHD s-a atestat de 3 ori mai frecvent la copiii prematuri și se caracterizează prin hiperchinezie, tulburări de comportament cu incapacitate de concetrare și deficit de atenție *Jurnalul Asociației Americane Medicale, 2002; 288: 728-37.*

**Incidența patologiilor copiilor cu greutate foarte mică cu sepsis neonatal și infecție CMV congenitală forma generalizată în primul an de viață**

Patologii depistate	3 luni vârstă corectată		12 luni vârstă corectată	
	Sub-lot IA (n=91)	Sub-lot IIA (n=15)	Sub-lot IA (n=20)	Sub-lot IIA (n=6)
Hidrocefalie	0	6 (40%)	1 (5%)	2 (33,34%)
Malformații congenitale cerebrale	10 (11,0%)	5 (33,34%)	2 (10%)	2 (33,34%)
Hipertonus muscular	28 (30,77%)	5 (33,34%)	0	0
S-m miotonic	8 (8,8%)	5 (33,34%)	0	0
Strabism	1 (1,1%)	2 (13,34%)	1 (5%)	0
Atrofia n. optic	0	0	1 (5%)	2 (33,34%)
Microoftalmie	0	0	0	2 (33,34%)
Retinopatia prematurului	0	2 (13,34%)	0	1 (16,67%)
Ventriculomegalie secundara	5 (5,5%)	2 (13,34%)	0	1 (16,67%)
Neuropatia n facial	1 (1,1%)	0	0	0
Rahitism	4 (4,4%)	2 (13,34%)	0	0
Anemie	20 (21,98%)	3 (20%)	2 (10%)	0
IRA	10 (11,0%)	2 (13,34%)	2 (10%)	0
Displazie bronhopulmonară	0	1 (6,67%)	0	1 (6,67%)
S-m ADHD	0	0	3 (15%)	0
Displazie coxo-femurala	0	1 (6,67%)	0	0

Rezultatele studiului nostru confirmă aceleași rezultate, deoarece dacă analizăm evoluția dinamicii riscurilor de dezvoltare la vârstele cheie de evaluare, atunci observăm absența riscului înalt în rândul copiilor cu infecție generalizată la vârsta de 1 an v.c. în schimb predomină totuși în 75% riscul moderat de deficiențe neuromotorii. În lotul copiilor cu infecție localizată evoluția dinamicii pozitive se determină prin faptul că crește incidența riscului înalt de la 45,45% la 3 l v.c până la 60% la 1 an v.c, fapt ce ne sugerează că mai mult de jumătate de copii vor fi practic sănătoși. Conform datelor de literatură, cu cât masa la naștere este mai mare cu atât incidența sechelelor neurodevelopmentale este mai mică, N Engl J Med 2000, N Wood and the EPICURE study group Lancet 2008, Epipage study cohort.

Incidența patologiilor prematurilor GMN cu infecție generalizată denotă prezența pe prim plan a dereglărilor de tonus muscular 7(43,75%) la vârsta de 3 l v.c pe contul paraliziei cerebrale 3 (18,75%), ventriculomegaliei secundare 3(18,75%) și hidrocefaliei 1(6,25%). Nu s-a exclus prezența sindromului Ohtahara în 1 (6,25%) caz cu debut său încă din perioada neonatală la vârsta de 3 l v.c. Patologia de fond ocupă și ea un loc important în stuctura morbidității copilului prematur din primul an de viață. Astfel, s-a depistată rahitism acut în 2(3,03%) cazuri, anemia e în 10(24,62%) la vârsta de 3 l v. Către vârsta de 1 an v.c incidența nozologică în rândul copiilor care au suportat infecție generalizată a fost determinată în 2/3 (66,67%) cazuri de ventriculomegalie secundară și 1/3 (33,34%) caz de infecții respiratorii recurente.

**Concluzii:**

1. Către vârsta de 1 an v.c în lotul copiilor prema-

turi cu masa la naștere mai mică de 1500g cu infecție generalizată (sub-lot IIA), comparativ cu lotul copiilor cu infecție localizată, raportul riscului înalt cu cel mediu este practic de 1:1.

2. În lotul copiilor cu GMN la vârsta de 1 an v.c cu infecție generalizată (sub-lot IIB) evoluția dinamicii riscului înalt denotă o scădere marcată până la absența, însă persista în 75% riscul moderat.

3. La copiii cu infecție generalizată cu greutatea foarte mică și mică la naștere din largul evantai al tulburărilor neurodevelopmentale patologiile stabilite au fost: dereglările de tonus muscular, hidrocefalia și/sau ventriculomegalia secundară, malformațiile congenitale cerebrale, paralizia cerebrală, deficiențele neurosenzoriale (retinopatia prematurului, microoftalmia și atrofia n.optic) și cele comportamentale cum ar fi sindromul ADHD, și care prezintă interesul reabilitării continue.

**Bibliografie:**

1. Goldstein B, Giroir B, Randolph A et al. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics *Pediatric Crit Care Med*, 2005, 6(1):5-8
2. Dellinger R.Ph, Carlel J.M, Masur H, Gerlach H et al. **Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock.** *Crit Care Med* 2004, 32(3):858-873
3. Parker M, Hazelzet J, Carcillo J. Pediatric consideration. *Crit Care Med* 2004, 32(11)S:591-594
4. Enguix A, Rey C, Concha A et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein and serum amyloid for the early diagnosis of bacterial sepsis in critically ill neo-

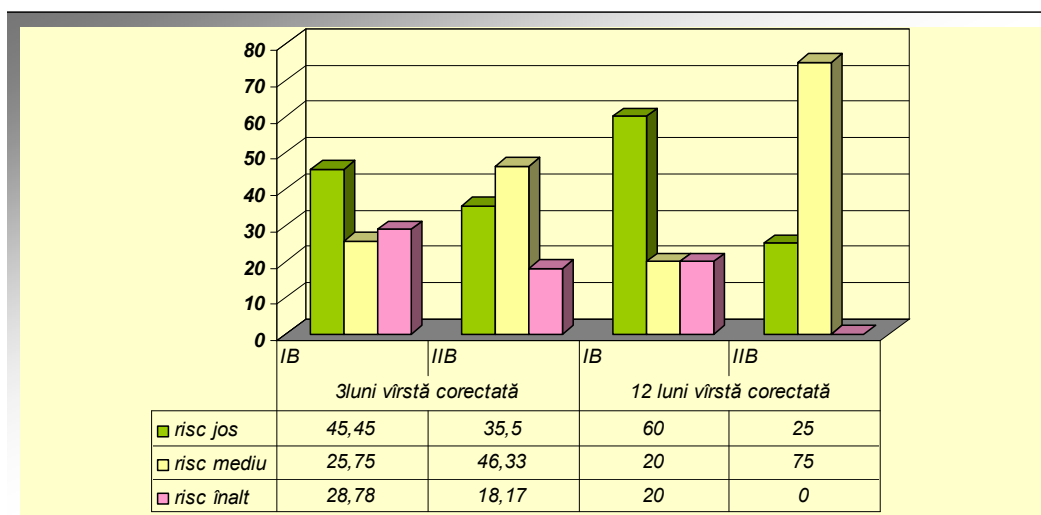


Fig 2. Repartizarea incidenței riscurilor copiilor cu greutate mică cu sepsis neonatal și infecția CMV congenitală forma generalizată conform testului screenig BINS (Bayley Infant Neurodevelopmental Screener) la 3, 12 luni vîrstă corectată

Tabelul 2

**Incidența patologiilor copiilor cu greutate mică cu sepsis neonatal și infecție CMV congenitală forma generalizată în primul an de viață**

Patologii depistate	3 luni vîrstă corectată		12 luni vîrstă corectată	
	Sub-lot IB(n=66)	Sub-lot IIB (n=16)	Sub-lot IB(n=10)	Sub-lot IIB (n=3)
Hidrocefalie	1 (1,52%)	1 (6,25%)	0	0
Hipertonus muscular	15 (22,73%)	5 (31,25%)	0	0
S-m miotonic	9 (13,64%)	2 (12,5%)	0	0
Paralizie cerebrală	7 (10,61%)	3 (18,75%)	0	0
Strabism	2 (3,03%)	1 (6,25%)	1 (10%)	0
Ventriculomegalie secundară	4 (6,06%)	3 (18,75%)	1 (10%)	2 (66,67%)
Neuropatia n. facial	2 (3,03%)	0	0	0
Rahitism	2 (3,03%)	0	0	0
Anemie	8 (12,12%)	2 (12,5%)	0	0
IRA	10 (15,16%)	0	2 (20%)	1 (33,34%)
S-m ADHD	0	0	0	0
Microcefalie	2 (3,03%)	0	0	0
Displazie coxo-femurală	4 (6,06%)	3 (18,75%)	2 (20%)	0
S-m Ohtahara	5 (5,58%)	1 (6,25%)	0	0

nates and children. Int Care Med, 2000,28:1313-1316

5. Khandelwal P, Bohn D, Carcillo J, Thomas N. Pro/con clinical debate: Do colloids have advantages over crystalloids in paediatric sepsis. Crit Care, 2002, 6(4):286-288

6. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: A placebocontrolled, double-blind trial. Crit Care Med 1999;27:807-814

7. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. N Engl J Med 2001,344:699-709

8. Reiter K, Bellomo R, Ronco C, Kellum J. Pro/con clinical debate: Is high- volume hemofiltration beneficial

in the treatment of septic shock. Crit Care, 2002,6:18-21

9. Bilgin K, Yaramis A, et al. A randomized trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in neonates with sepsis and neutropenia. Pediatrics 2001, 107:36-41

10. Paterson R, Galley H et al. The effect of N-acetylcysteine on nuclear factor- kappa B activation, interleukin-6, interleukin-8 and intercellular adhesion molecule-1 expression in patients with sepsis. Crit Care Med, 2003, 31(11): 2574-2578

11. Sheehan M, Wong H, Make P. Parthenolide improves systemic hemodynamics and decreases tissue leukosequestration in rats with polymicrobial sepsis. Crit Care Med 2003, 31: 2263-2270.

Recepționat 24.08.2010

A. Caraman, A. Magulciac

## ULTRASONOGRAFIA ÎN DIAGNOSTICUL PATOLOGIEI CEREBRALE LA NOU-NĂSCUȚII PREMATURE SI CEI LA TERMEN

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

### SUMMARY

#### THE ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSING BRAIN PATHOLOGY AT PREMATURE INFANTS AND NEWBORNS

**Key words:** newborn, premature, prematurity, brain ultrasound examination, periventricular leukomalacia, HIV

**Introduction.** *Prematurity has a significant contribution to perinatal morbidity and mortality being a major cause of neuromotor disability in future .*

**The aim of the work.** *The study aims to establish the incidence of neurological changes, the evaluation of cerebral hemodynamics, renal and central hemodynamics in premature infants during the period of adaptation.*

**Material and methods.** *The aim of the ultrasound investigation of the brain pathologies was to establish the incidence of neurological modifications, to evaluate the state of cerebral, central and renal hemodynamic at premature babies in the period of adaptation. A prospective study of 153 premature newborns has been effectuated.*

**Conclusions:** *The key findings of the study are the following:*

- *Mothers of 41.1% of newborns from the lot I and 13.8% of newborns from the lot II administrated the antenatal corticosteroids*
- *Cerebral ultrasound reveals with high accuracy and sensibility early changes at newborns*
- *One of the most frequent complications of the study was IVH that is directly proportional to gestational age*
- *The increased incidence of periventricular Leucomalacy is due to associated major pathology*
- *According to the study results, it has been found that the potential factor that leads to ventriculomegaly is functional immaturity of the brain.*

**Introducere.** Prematuritatea are un aport considerabil în morbiditatea și mortalitatea perinatală fiind o cauză majoră a dizabilităților neuromotorii în viitor.

Hemoragia intraventriculară este una din cele mai frecvente complicații a SNC printre copiii prematuri. Incidența acestei patologii constituie 35 la 50% cazuri. Incidența severității HIV este indirect proporțională cu termenul de gestație a nou-născuților [1].

Afecțiunea posthipoxică a creierului prezintă o problemă destul de actuală, și până în prezent este în atenția cercetătorilor, ca o cauză a complicațiilor multiple și sechelelor severe. Una din complicațiile severe ale acestei afecțiuni este hidrocefaleea, care se manifestă prin dilatarea ventriculelor, determinată ultrasonografic [4, 6, 9, 10]. Frecvența acestei complicații după diferiți autori se întâlnește de la 0,2 la 3,5% cazuri la 1000 de nou-născuți vii. Diagnosticarea tardivă și netratarea acestui sindrom poate dezvolta dereglări psihoneurologice de diferit grad [3, 5, 7, 12]. De aceea este foarte important de a depista acest sindrom în termene precoce.

La prematuri este important de observat leziunile ischemice ale substanței albe periventriculare – leuco-

malacia periventriculară focală. Leucomalacia periventriculară (LPV) este o formă majoră de leziune cerebrală la acești pacienți, a doua după incidență - 7-22% după HIV - 35-55% [12]. LPV este necroza substanței albe periventriculare adiacente unghiului extern al ventriculelor laterale, cu afectarea particulară a centrului semioval (corn frontal și corp ventricular), a radiației optice (trigon și corn occipital) și acustice (corn temporal). Aceste locuri sunt zone limitrofe între ramurile penetrante ale arterelor cerebrale mari. LPV este secundară hipoxiei și ischemiei determinate de afectarea perfuziei la nivelul zonelor de graniță dintre arterele ventriculopete și cele ventriculofuge.

Ecografia transfontanelară este o metodă de diagnostic imagistic neinvazivă, rapidă, disponibilă și eficientă, extrem de utilă neonatologului pentru diagnosticul afecțiunilor cerebrale la nou-născut.

Examenul ultrasonografic are o sensibilitate și, în special, specificitate destul de înaltă de detectare a leziunilor cerebrale – de tip ischemic, hemoragiile peri-și intraventriculare, inflamator-infecțioase, anomalii de dezvoltare, leziuni de tip tumoral, cu ajutorul ei se poate urmări evoluția lor în dinamică.



Valoarea prognostică a examenului crește cu utilizarea Dopplerografiei care permite examinarea hemodinamicii cerebrale, deoarece o mare parte din leziunile cerebrale neonatale sunt de origine circulatorie. Studiul hemodinamicii centrale, cerebrale, renale permite evaluarea stării de perfuzie a sistemelor vitale importante, identificarea momentului optim pentru tratament.

**Scopul lucrării.** Studiul urmărește stabilirea incidenței modificărilor neurologice, evaluarea stării hemodinamicii cerebrale, hemodinamicii centrale și renale la prematuri în perioada de adaptare.

**Material și metodă.** A fost efectuat un studiu

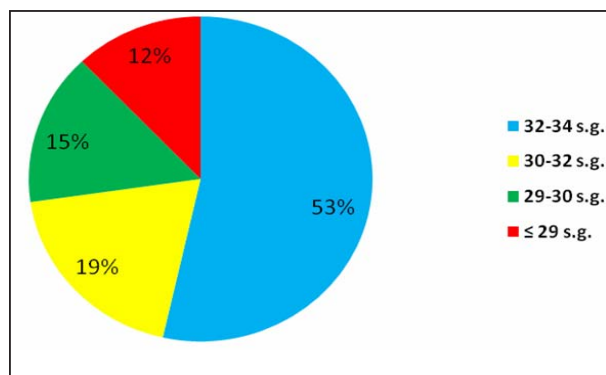


Fig.1. Repartizarea copiilor din lotul I conform termenului de gestație

#### Rezultate.

Termenul mediu de gestație al copiilor din primul lot a fost de  $32,7 \pm 1,43$  s.g., și pentru lotul II –  $38,5 \pm 0,97$  s.g.. Greutatea la naștere în lotul I a constituit –  $1784 \pm 232$

prospectiv care a inclus 153 nou-născuți prematuri. Criteriile de includere au fost: prematuritatea de gr II-IV, SDR, HIV. Criteriile de excludere: termenul de gestație  $\geq 34$  s.g., hiperbilirubinemia  $\geq 150$  mmol/l, infecția generalizată și copiii cu malformații congenitale severe. Examinarea copiilor din grupul de bază s-a efectuat în dinamică la: 4-7 zile, 10-14 zile și către sfârșitul primei luni de viață, care a inclus examenul clinic vizavi de USG creierului. Grupul de control l-au constituit 65 de copii la termen și prematuri gr. I cu diferite patologii severe (asfixie severă, infecții generalizate, boala hemolitică ș.a.) de gravitate medie și gravă.

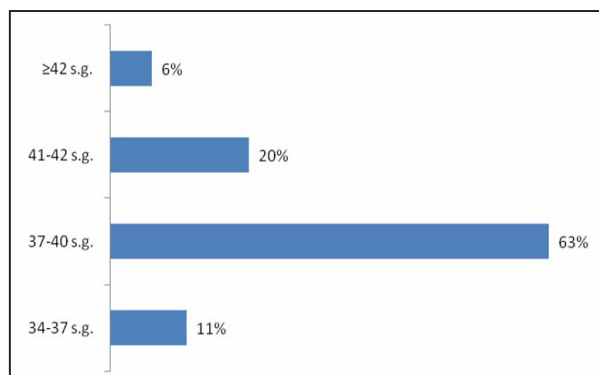


Fig.2. Repartizarea copiilor din lotul I conform termenului de gestație

g. și în lotul II –  $3275 \pm 354$  g. Starea copiilor la internare în clinică a fost gravă – 23,2% copii, foarte gravă – la 60,1% de copii, extrem de gravă – 16,7% copii în lotul I și lotul II respectiv – 26,7%, 53,7% și 19,7%.

Tabelul 1

#### Repartiția loturilor după indicatorii de bază

Indicatorii	lotul I nr. absolut (%)	lotul II nr. absolut (%)
Sexul		
- Masculin	73 (47,7%)	35 (53,8%)
- Feminin	80 (52,2%)	30 (46,1%)
Termenul de gestație (s.g.)	$32,7 \pm 1,43$	$38,5 \pm 0,97$
Greutatea (g)	$1784 \pm 232$	$3275 \pm 354$
Talia (cm)	$41 \pm 2,4$	$50,7 \pm 2,1$
<i>Utilizarea corticosteroizilor antenatal</i>	63 (41,1%)	9 (13,8%)
<i>Utilizarea antibioticilor intranatal</i>	87 (56,8%)	29 (44,6%)
<i>Naștere per vias naturalis</i>	118 (77,1%)	42 (64,6%)
<i>Operație cezariană</i>	33 (21,5%)	17 (26,1%)
<i>Naștere instrumentală</i>	2 (1,3%)	6 (9,2%)
<i>RPPA</i>	57 (37,2%)	22 (33,8%)
<i>Gestație multiplă</i>	23 (15,0%)	3 (3,6%)
<i>Mortalitate</i>	41 (28,1%)	12 (18,1%)
<b>Total cazuri</b>	<b>153 (100%)</b>	<b>65 (100%)</b>

Analizând datele din tabelul 1 am constatat că în primul lot au prevalat fetele, în lotul II – băieții. 41,1% de copii din lotul I și 13,8% din lotul II proveneau din mame cărora li s-au administrat corticosteroizi antenatal. Mamele copiilor incluși în studiu au primit antibioticoprofilaxie intrapartum – 56,8% cazuri I lot și 44,6% din

lotul II. Conform modului de finalizare a nașterii loturile au fost repartizate în felul următor: în lotul I – naștere per vias naturalis (77,1%); operație cezariană (21,5%) și naștere instrumentală (1,3%) și respectiv pentru lotul II – 64,6%, 26,1% și 9,2%. Ruperea prematură a pungii amniotice (RPPA) a fost înregistrată în 37,2% (I lot) și

33,8% (lotul II). Sarcina multiplă s-a înregistrat în lotul I – în 15% și lotul II – în 3,6% cazuri respectiv. Mortalitatea s-a înregistrat în 28,1% cazuri ( lotul I) și 18,1% cazuri ( lotul II).

Majoritatea copiilor au avut diferite maladii: bronhopneumonii - 46 copii, icter al prematurilor – 32 copii, sindrom de detresă respiratorie - 10, retard în dezvoltarea intrauterină - 6 copii.

**Tabelul 2**

**Repartizarea loturilor după nosologiile de bază**

Patologie	lotul I	Lotul II
Pneumonie congenitală	32 (20,9%)	31 (47,6%)
Sindrom de detresă respiratorie	93 (60,7%)	17 (26,1%)
Icter	47 (30,7%)	28 (43%)
Anemie	23 (15,0%)	12 (18,4%)
Encefalopatie perinatală hipoxico-ischemică	2 (1,3%)	43 (66,1%)
LPV	7 (4,7%)	4 (6,1%)
HIV	87 (56,8%)	17 (26,1%)
Sepsis	38 (24,8%)	23 (35,3%)
Retard în dezvoltare intrauterină	29 (18,9%)	19 (29,2%)

Printre nosologiile de bază în lotul I s-au plasat: sindromul de detresă respiratorie (60,7%), HPV-HIV (56,8%), icterul (30,7%), sepsisul (24,8%) și pneumonia congenitală (20,9%); iar pentru copii din lotul II: au avut encefalopatie perinatală hipoxico-ischemică (66,1%), pneumonie congenitală (47,6%), icter (43%), sepsis

(35,3%) și altele.

La examinarea sonografică a creierului în 38,5% de cazuri în lotul I și 67,9% în lotul II n-au fost depistate devieri vizibile.

Hemoragiile cerebrale au fost evidențiate în 87 cazuri (56,8%) în lotul I și 26,1% lotul II.

**Tabelul 3**

**Rezultatele examinării sonografice a creierului**

Patologie	Lotul I	Lotul II
Hemoragie gr I-II	57 (37,2%)	11 (16,9%)
Hemoragie gr III	23 (15,0%)	4 (6,15%)
Hemoragie gr IV	7 (4,6%)	2 (3,0%)
LPV	7 (4,7%)	4 (6,1%)
Hidrocefalie/ventriculomegalie	22 (14,3%)	6 (9,2%)

Hemoragiile de gradele I-II au avut loc în 37,2% cazuri în lotul II și 16,9% în lotul II; hemoragiile de gradele III – în 15% (I lot) și 6,1% (lotul II) și IV – în 4,6% cazuri în lotul II și 3,0% lotul II. Copiii, a căror mame au primit corticosteroizi, au avut HIV în 12 cazuri 19,6%, iar la cei din grupul II HIV n-au fost depistate.

În dinamică la a 3-a lună de viață și la a 6-a lună de viață 22 prematuri (14,3%) au dezvoltat complicații – hidrocefalie/ventriculomegalie considerabilă- care s-au stabilit în timp și 9,2% cazuri în lotul II.

O altă complicație severă ce a fost depistată este leucomalacia periventriculară – 4,7% cazuri în primul lot și 6,1% cazuri în lotul II. La 3 copii (1,9%) din lotul I la a 3-a, a 6-a, 9-a lună de viață s-au dezvoltat chisturi considerabile.

Conform datelor clinicii noastre (Comarnițcaia, 2004) privind hemodinamica cerebrală, la nou-născuții la termen în perioada de adaptare are loc micșorarea și stabilizarea tonusului vaselor cerebrale către ziua a 5-a de viață IR, care reflectă starea rezistivității vasculare în bazinul arterei carotide interne, a scăzut către ziua a 3-a

de viață de la 0,7±0,02 la 0,68± 0,02 cu creșterea ulterioară către ziua a 5-a la 0,69 ±0,01. Concomitent avea loc o creștere atât a vitezei sistolice de la 0,45±0,02 m/s la 0,50± 0,02 m/s, cât și a celei diastolice de la 0,15±0,01 m/s la 0,17± 0,04 m/s (p> 0,05).

La prematurii din lotul de studiu IR a fost mărit – 0,73±0,01, de la început și acest nivel s-a menținut timp de 7-10 zile. În același timp, vitezele atât sistolică, cât și cea diastolică au fost mai joase. Hipoperfuzia cerebrală în combinație cu rezistivitatea mărită a vaselor craniene duce la sărăcirea bazinului arterelor cerebrale și mai departe la dezvoltarea ischemiei periventriculare (J. Volpe, 2001).

**Discuții.** Leziunea hemoragică inițială este o complicație frecventă a prematurității. Conform datelor de literatură [4,11], incidența hemoragiilor intraventriculare la prematuri variază între 14 și 55%. Alți autori [12] relatează că în SUA la nou-născuții cu vârstă mai mică de 35 de săptămâni incidența hemoragiilor intraventriculare este mai mare de 50%. Într-un studiu a fost observată o scădere a incidenței hemoragiilor intraventriculare până la 12-14%

ca rezultat al profilaxiei cu indometacină [13].

Datele noastre nu diferă de datele literaturii (56,8 %). În pofida măsurilor de profilaxie antenatală, incidența este destul de înaltă. Aceasta se datorește, într-o măsură înaltă, incidenței majore a patologiei perinatale asociate – *SDR, patologiei inflamator-infecțioase, RDIU*.

LPV este o maladie la baza căreia se află imaturitatea substanței albe și particularitățile de vascularizare a structurilor periventriculare. LPV este secundară hipoxiei și ischemiei determinate de afectarea perfuziei la nivelul zonelor de graniță dintre arterele ventriculopete și cele ventriculofuge.

În secțiile de terapie intensivă neonatală din SUA (NICUs) incidența LPV variază de la 4% până la 26%, cu toate că aceiași autori se referă la datele patomorfologilor, care dau o incidență a LPV la prematurii decedați mai mare de 75%. Alți autori [12] relatează o incidență a PVL de 5,29%. Datele din literatură de asemenea arată că la aproximativ 15% din nou-născuții prematuri cu ecotextură anormală periventriculară apar chisturi periventriculare la 2-3 săptămâni după apariția mării inițiale ale ecodensității. Severitatea LPV este apreciată de dimensiunile și distribuția acestor chisturi. Inițial datele ecografiei craniene pot fi normale la nou-născuții prematuri, la care se vor dezvolta pe urmă schimbări caracteristice pentru PVL [13]. La copiii din lotul nostru de studiu chisturi periventriculare au apărut la 4,7% cazuri în primul lot și 6,1% cazuri în lotul II. Această discordanță o dată în plus ne relatează severitatea patologiei asociate la prematurii investigați de noi.

#### Concluzii:

1. 41,1% de copiii din lotul I și 13,8% din lotul II proveneau din mame cărora li s-a administrat corticosteroizi antenatal

2. Ecografia cerebrală decelează modificările precoce la nou-născuți, cu o acuratețe și sensibilitate destul de înaltă.

3. Una din cele mai frecvente complicații a studiului a fost HIV care respectiv era direct proporțională cu termenul de gestație.

4. Incidența crescută a leucomalaciei periventriculare se datorează patologiei majore asociate.

5. Conform studiului, printre factorii potențiali ce duc la ventriculomegalie se numără imaturitatea funcțională a creierului.

#### Bibliografie

1. **Argollo N., Lessa I., Ribeiro S.** Cranial Doppler resistance index measurement in preterm newborns with cerebral white matter lesions, *J. de Pediatria*, 2006, 82(3): 221-

2. **Komarnițkaia Stela.** Particularitățile adaptării nou-născuților din mame cu gestoază. Chușinău, 2004. Teză de doctor în medicină.

3. **Volpe JJ.** Intracranial hemorrhage: germinal matrix intraventricular hemorrhage of the premature infant. In *Neurology of the Newborn*, 4th edition, W B Saunders, 2001, 428-493.

4. **Takashima S, Takashi M, Ando Y.** Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhage in preterm infants. *Brain Development*. 1986; 8: 25-30.

5. **Perlman JM, McMenamin JB, Volpe JJ.** Fluctuating cerebral blood-flow velocity in respiratory-distress syndrome: relation to the development of intraventricular hemorrhage, *N Engl J Med*. 1983; 309:204-209.

6. **Pryds O, Edwards AD.** Cerebral blood flow in the newborn infant. *Arch Dis Child*. 1996; 74: F63-F69.

7. **Menke J, Michel E, Hillebrand S, Von Twickel J, Jorch G.** Crossspectral analysis of cerebral autoregulation dynamics in high risk preterm infants during the perinatal period. *Pediatr Res*. 1997; 42: 690-699.

8. **Crowley P.** Prophylactic corticoids for preterm birth. *Cochrane database syst rev*. 2000; (2): CD000065.

9. **Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD.** Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatr*. 2006; 117: 1503-1510.

10. **Anderson GD, Bada HS, Shaver DC, Harvery CJ, Korones SB, Wong SP, Arheart KL, Magill HL.** The effect of cesarean section on intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1992; 166:1091-1101.

11. **Kollee LA, Brand R, Schreuder AM, Ens-Dokkum MH, Veen S, Verloove-Vanrick SP.** 5-Year outcome of preterm and very low birth weight infants: a comparison between maternal and neonatal transport. *Obstet Gynecol*. 1992; 80:635-638.

12. **Perlman JM, Goodman S, Kresusser KL, Volpe JJ.** Reduction in intraventricular hemorrhage by elimination of fluctuating cerebral blood-flow velocity in preterm infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1985; 312:1353-1357.

13. **Drougia A, Giapros V, Krallis N, Theocharis P, Nikaki A, Tzoufi M, et al.** Incidence and risk factors for cerebral palsy in infants with perinatal problems: A 15-year review. *Early Hum Dev* 2007;83:541-547.

14. **Resch B, Jammerneegg A, Vollaard E, Maurer U, Mueller WD, Pertl B.** Preterm twin gestation and cystic periventricular leucomalacia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F315-320.

Recepționat 29.08.2010



Ina Palii

## NOI ASPECTE CLINICE ȘI ECOCARDIOGRAFICE ÎN BILANȚUL HIPERTENSIUNII PULMONARE LA COPII CU ȘUNTURI CONGENITALE SISTEMICO - PULMONARE ȘI INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ

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

(director-dr.hab. șt. med., profesor, Ion Ilciuc)

Catedra pediatrie nr.1, USMF „Nicolae Testemițanu”

### SUMMARY

#### NEW CLINICAL AND ECHOCARDIOGRAPHICAL ASPECTS IN PULMONARY HYPERTENSION BALANCE AT CHILDREN WITH CONGENITAL SYSTEMIC-TO-PULMONARY SHUNTS AND HEART FAILURE

**Key words:** pulmonary hypertension, congenital systemic-to-pulmonary shunts, echocardiography, pressure in pulmonary artery, cardiac rebuild, right ventricle, index of myocardial performance – Tei index.

**Background:** The determination of clinical aspects and diagnosis value of echocardiography at patients with pulmonary hypertension (PH) secondary congenital systemic-to-pulmonary shunts and chronic heart failure (CHF).

**Material and methods:** Considering echocardiography one of the most informative, non invasive method of diagnostics of a PH, given research has included 128 children (69 girls and 59 boys) pulmonary hypertension caused by congenital systemic- to- pulmonary shunts, with the age between 1 month and 17 years. The comparing group has been constituted of 38 children with diverse congenital heart diseases and CHF but without PH. Has been determined the diameter of pulmonary artery at its trunk and its right branch, right atrial (RA), the thickness of the free wall of right ventricle (RV), the diameter of the fibrous ring of the tricuspid valve, the pressure of pulmonary artery, PVR, TAPSE and Tei index of RV.

**Results:** The clinical symptoms at patients with PH are: breathlessness (100%), fatigue (92,2%), weakness (75,78%), angina (37,5%), syncope (29,7%) and abdominal distension (56,25%). Pressure in a pulmonary artery and consequences of a PH on rebuild cardiovascular system were certain: dilation the right departments of heart (RA in 84,5%, RV in 92 %), hypertrophy RV (5-9,2 mm) and global dysfunction RV (TAPSE<20mm, high Tei index of RV). Results of research have allowed to define degrees of haemodynamic infringements at patients with a PH. Have been identified the echocardiography parameters with the bad prognosis at a pulmonary hypertension against congenital heart diseases.

**Conclusions:** Echocardiography is one of the most informative, non invasive method of diagnostics, of a pulmonary hypertension caused by congenital systemic - to- pulmonary shunts. The results of research identified the echocardiography parameters with the bad prognosis at a pulmonary hypertension against congenital heart diseases: dilation RA and RV, TI degree, dilatation of PA trunk, high value of PAPm and sistolic squeeze IVS.

### РЕЗЮМЕ

#### НОВЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ФОНЕ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА С СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Учитывая что эхокардиография является один из самых информативным неинвазивным методом диагностики легочной гипертензии данное исследование включило 128 детей с врожденными пороками сердца и легочной гипертензии. Были выделены новые клинические аспекты, определены давления в легочной артерии и последствия легочной гипертензии на ремоделирование сердечно-сосудистой системы: дилатация правых отделов сердца, гипертрофия ПЖ и глобальная дисфункция ПЖ. Результаты исследования позволили определить степени гемодинамических нарушений у больных с легочной гипертензией. Были идентифицированы эхокардиографические параметры с плохим прогнозом при легочной гипертензии на фоне врожденных пороков

cerpdu.

**Introducere.** Hipertensiunea pulmonară (HTP) este o afecțiune severă ce se caracterizează prin creșterea rezistențelor vasculare pulmonare și evoluție spre insuficiență cardiacă (IC) dreaptă și risc de moarte prematură. Definiția patologiei este hemodinamică – creșterea presiunii medii în artera pulmonară (PAPm) > 25 mm Hg în repaus sau > 30 mm Hg la efort [1, 2].

HTP poate fi idiopatică sau asociată unor condiții patologice. O cauză frecventă a HTP arteriale la copii sunt cardiopatiile congenitale cu șunt sistemic - pulmonar. Cardiopatiile congenitale care conduc la HTP evoluează cu IC cronică. La al IV-lea Simpozion Mondial de la Dana Point, California, 2008 a fost unanim acceptată o nouă clasificare clinică a HTP și inclusă în noul Ghid European de diagnostic și tratament al HTP, anul 2009, în care malformațiile cardiace congenitale (MCC) cu șunturi sistemic-pulmonare sunt etichetate cu codul 1.4.4. [1]. Astfel, prezența unui șunt stânga-dreapta, la nivel ventricular, atrial sau între vase și cavitățile cordului poate conduce în timp, în lipsa corecției, la modificări în structura arborelui vascular pulmonar (hipertrofia mediei arteriole, proliferare intimală, fibroză intimală, ocluzia arteriolelor mici și dilatarea celor mai mari, tromboze, arterită necrozantă) grație creșterii tensiunii parietale în arteriolele destinate de un flux crescut. Aceste modificări structurale ale arterelor pulmonare mici sunt definitorii în evoluție pentru HTP organică secundară unui șunt stânga-dreapta – boală pulmonară vasculo-ocluzivă în opinia autorilor anglo-saxoni [3, 4]. La același Simpozion a fost acceptată o nouă clasificare clinică a șunturilor congenitale sistemic-pulmonare (tabel 1).

*Tabelul 1*

**Clasificarea clinică a șunturilor congenitale sistemic-pulmonare asociate cu HTP**

<b>A. Sindromul Eisenmenger</b> (cianoză, eritrocitoză, afectări multiple de organe)
<b>B. HTP asociată cu șunturi congenitale sistemic-pulmonare moderate și largi</b> (fără cianoză în repaus)
<b>C. HTP asociată cu șunturi congenitale sistemic-pulmonare mici</b> (tabloul clinic este similar HTP idiopatice)
<b>D. HTP după corecția chirurgicală a șunturilor</b> (HTP apare imediat după tratament chirurgical sau revine în câteva luni, ani)

Conform recentei clasificări anatomo-patofiziologice (Ghidul European al HTP, 2009) șunturile congenitale sistemic-pulmonare care determină în evoluție HTP pot fi șunturile simple pretricuspid: defectul septal atrial (DSA), drenajul venos pulmonar aberant (DVPA) – total sau parțial fără obstrucție; șunturile simple posttricuspid: defectul septal ventricular (DSV), persistența ductului arterial (PDA); șunturile combinate și cele complexe: defectul septal atrioventricular complet (DSAVC), trun-

chiul arterial (TA), ventriculul unic (VU) fără obstrucția fluxului pulmonar, transpoziția de vase mari (TVM) cu DSV (fără stenoza AP) și/sau PDA și altele. Dezvoltarea HTP la acești pacienți depinde de tipul leziunii (sus menționat), de dimensiunea defectului (hemodinamică: restrictiv, nonrestrictiv și anatomică: mici, moderate și largi), de direcția șuntului, de statusul chirurgical și momentul corecției, de asocierea anomaliilor extracardiacă [1, 3, 4].

Simptomele clinice mai frecvente ale HTP, însă nonspecifice sunt: dispneea, starea de slăbiciune, fatigabilitatea, durerea toracică, sincopa și distensia abdominală [5,6,7,8,9].

Diagnosticul de certitudine în HTP este reprezentat de datele hemodinamice oferite de cateterismul cardiac. Însă cateterismul cardiac este o explorare invazivă, scumpă, accesibilă doar în centre specializate [10]. O atenție deosebită este acordată în ultimii ani examenului ecocardiografic transtoracic (standard, Doppler și Doppler tisular) – un excelent test screening pentru HTP [10,11].

Ecocardiografia 2D furnizează date indirecte despre persistența și severitatea HTP, decelând consecințele supraîncărcării de presiune a ventriculului drept (VD): dilatarea cavităților drepte, hipertrofia VD și disfuncția sistolică globală a VD. Dilatarea arterei pulmonare și bombarea septului interatrial către atrium stâng sunt, de asemenea, consecințele HTP. Un semn frecvent întâlnit este aplatizarea sistolică a septului interventricular (SIV): ventriculul stâng (VS) are imagine de literă D, cu reducerea volumelor, dar cu funcția sistolică globală frecvent păstrată. De asemenea, examenul 2D permite confirmarea cu precizie a MCC, caracteristicile șuntului – cauză a HTP [12]. Ecocardiografia Doppler permite estimarea cu acuratețe a presiunii în artera pulmonară (PAP) și astfel confirmă diagnosticul și gradează severitatea HTP.

Scappelato și colab. au descris una dintre metodele de evaluare a rezistențelor vasculare pulmonare (RVP), prin analiza Doppler a fluxului sistolic pulmonar [13]. Autorii au descris o formulă de calcul al RVP, bazată pe măsurarea timpului de ascensiune la AP (Tasc), a perioadei funcționale de preejecție a VD, PEP (măsurată de la debutul IT până la debutul fluxului sistolic pulmonar) și a timpului sistolic total, TT (calculat ca suma dintre PEP și timpul de eiecție VD). Conform acestui studiu, măsurarea acestor trei variabile și introducerea lor în formula:  $RVP = -0,156 + 1,154 \times [(PEP/Tasc)/TT]$  permite estimarea cu acuratețe a RVP [13].

Din aceste considerente, studiul nostru are drept bilanț evidențierea semnelor clinice, identificarea metodelor noninvazive, care să permită un diagnostic precoce, cu o mare sensibilitate, să permită estimarea severității și evoluției pacienților cu HTP, stratificarea riscului și informații prognostice, precum și evaluarea consecințelor asupra remodelării cardiace.

**Scopul studiului.** Determinarea aspectelor clinice și valorii diagnostice a ecocardiografiei la pacienții cu HTP secundară șunturilor congenitale sistemic - pul-

monare și ICC.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 128 de copii – lotul de cercetare (69 fete și 59 de băieți) cu HTP cauzată de șunturi congenitale sistemico-pulmonare la nivel ventricular, atrial sau între vase și cavitățile cordului cu vârsta cuprinsă între 1 lună și 17 ani. Majoritatea pacienților au avut diferit grad de ICC. Diagnosticul de HTP a fost confirmat după criteriile de diagnostic stipulate în ghidurile de diagnostic și tratament al HTP ale Colegiului American de Cardiologie și cel ale Societății Europene de Cardiologie, a. 2004, 2009. Lotul de comparație l-au constituit 38 de copii cu diverse MCC (stenoze considerabile de Ao și AP, CoAo, insuficiențe valvulare, anomalia Ebstein) și ICC, dar fără HTP. Loturile au fost similare după vârstă, sex, gradul de IC.

Examenul ecocardiografic a fost efectuat la ecograful Esaote My Lab 50 în regim M, 2D, Doppler continuu, Doppler pulsatil, Doppler color și Toșiba SSA – 340A, model UZRI 342 A, 2F07, 032E. În plus, la unii pacienți a fost utilizat și examenul Doppler tisular.

A fost efectuată morfometria AP și a ramurii sale drepte, atriului drept (AD), VD, grosimea peretelui liber al VD, diametrul inelului fibros al valvei tricuspide. Estimarea presiunii sistolice din AP (PAPs) s-a efectuat măsurând viteza maximă (V) a jetului de insuficiență tricuspidiană (IT). Folosind Doppler continuu (CW), pe baza ecuației Bernoulli simplificate s-a determinat gradientul sistolic maxim dintre VD și AD:  $\text{Gradient}_{\text{maxim}} = 4V^2$  la care adăugând presiunea estimată din AD (PAD) se obține presiunea sistolică din VD:  $\text{PSVD} = 4V^2 + \text{PAD}$ . În lipsa unui obstacol la golirea VD, presiunea sistolică din AP este egală cu PSVD [14]. Presiunea medie în AP (PAPm) a fost estimată măsurând gradientul protodiastolic maxim dintre AP și VD pe anvelopa Doppler CW a jetului de insuficiență pulmonară [15].

În afară de estimarea presiunilor pulmonare la pacienții cu HTP am evaluat și consecințele acestora asupra cordului. Pentru evaluarea funcției sistolice a VD am folosit determinarea indicelui de performanță miocardică (indicele Tei), ce s-a calculat conform formulei [16, 17]:  $\text{indice Tei} = (\text{TCIV} + \text{TRIV})/\text{PEvd}$ , unde TCIV = timp de

contractie izovolumică; TRIV = timp de relaxare izovolumică; PEvd = perioada de ejeție a ventriculului drept.

Funcția sistolică a VD a mai fost apreciată prin măsurarea excursiei sistolice a inelului tricuspidian (tricuspid annular plane systolic excursion: TAPSE) prin examen standard M mod, plasând cursorul mod M la nivelul joncțiunii dintre planul valvei tricuspide și peretele liber al VD [4].

RVP a fost determinată prin analiza Doppler a fluxului sistolic pulmonar și calculată conform formulei:  $-0,156 + 1,154 \times [(\text{PEP}/\text{Tasc})/\text{TT}]$ .

Prelucrarea statistică a rezultatelor obținute s-a efectuat prin metode standard de statistică, semnificația statistică a diferențelor dintre parametrii loturilor investigate s-a estimat conform criteriului T-Student. Statistic concludente s-au apreciat diferențele  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

Materialul clinic a fost selectat în clinica de cardiologie pediatrică a IMSP ICȘDOSM și C după un protocol special și complex.

**Rezultate și discuții.** Șunturile congenitale sistemico-pulmonare diagnosticate la pacienții incluși în studiu, care au condus la HTP au fost următoarele: DSV au avut 27 de copii, DSV plus DSA – 18, DSA mare plus PDA – 13, DSV plus PDA – 12 copii, PDA cu debit mare (cu sau fără DSA) – 6 pacienți, DSA cu DVPA parțial sau total (fără obstrucție) – 6, DSAVC – 15 copii, fereastră Ao - P – 2, TA – 2, ventricul drept cu cale dublă de ieșire (VDCDE) fără stenoză de AP – 7, VU fără obstrucția fluxului pulmonar – 5, TVM cu DSV (fără stenoză AP) și/sau PDA – 4, alte șunturi sistemico-pulmonare complexe – 11 (figura 1).

În stadiul preoperator al maladiei au fost 87 de pacienți, postoperator – 41 (16 fiind operați paliativ și 25 radical, însă cu semne reziduale de HTP). Maladia Down a fost diagnosticată la 13 copii. Toți pacienții incluși în studiu au avut și diferit grad de ICC: CF II s-a observat la 21 de copii, CF II-III la 39 de pacienți, CF III la 48 și CF III-IV la 20 de copii. Sindromul Eisenmenger s-a determinat la 5 copii.

Analiza simptomelor clinice la pacienții cu HTP datorată șuntului în asociere cu ICC este elucidată în tabelul 2.

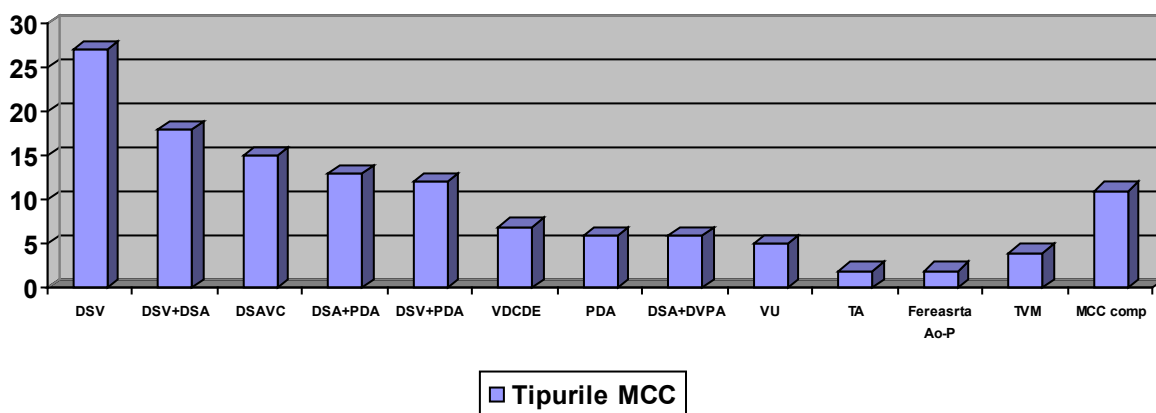


Fig. 1. Caracteristica generală a pacienților în funcție de tipul șunturilor sistemico-pulmonare

Tabelul 2

## Simptomele clinice la pacienții cu HTP

Simptome	Lotul I n=128 (%)	Lotul II n=38 (%)	P
Dispnee	128 (100)	34 (89,5)	>0,05
Tahipnee	74 (57,8)	32 (84,2)	<0,05
Stare de slăbiciune	97 (75,78)	4 (10,52)	<0,001
Fatigabilitate	118 (92,2)	36 (94,73)	>0,05
Durere toracică	48 (37,5)	4 (10,52)	<0,01
Sincope (presincope)	38 (29,7)	3 (2,34)	<0,001
Distenzie abdominală	72 (56,25)	0	<0,001
Hepatomegalie	102 (79,68)	24 (63,15)	>0,05

Astfel, în lotul copiilor cu HTP și ICC, în comparație cu lotul de referință, s-au notat diferențe semnificative în prezența următoarelor simptome clinice ale bolii: starea de slăbiciune la 97 (75,78%) de copii ( $p<0,001$ ), durere toracică la 48 (37,5%) de copii ( $p<0,01$ ), sincope la 38 (29,7%) de pacienți ( $p<0,001$ ), distensie abdominală la 72 (56,25%) de copii ( $p<0,001$ ). Dispneea, tahipneea, fatigabilitatea și hepatomegalia au fost frecvent prezente în ambele loturi. Alte semne fizice manifeste depistate în lotul de studiu au fost: accentuarea componente pulmonare a zg. II cardiac, murmur pansistolic de regurgitare tricuspida, murmur diastolic de insuficiență pulmonară, prezența zg. III. Distensia venelor jugulare, edemele periferice, ascita au fost prezente în cazurile severe, avansate ale bolii. Simptome similare ale HTP au fost evidențiate și în studiile altor autori [5,6].

Presiunea sistolică în artera pulmonară, determinată prin măsurarea vitezei maxime (V) a jetului de IT (metoda cea mai bine validată și cea mai folosită în practică) și prin măsurarea vitezei maxime (Doppler CW) a fluxului prin defect (V<sub>dsv</sub>) la pacienții cu DSV a fost de la 45 până la 110 mmHg. Datele studiului nostru au demonstrat că estimarea PAPs prin ultima metodă corelează bine atât cu determinarea pe baza jetului de IT, cât și cu valoarea măsurată invaziv (la pacienții la care a fost efectuat și cateterism cardiac drept). Rezultatele noastre concordă cu rezultatele studiului efectuat de Konstantinides și colab [18].

Majoritatea pacienților cu HTP incluși în studiu au avut insuficiență pulmonară moderată și semnificativă. Evaluarea Doppler CW a insuficienței pulmonare a permis estimarea PAPm și PAPd. În funcție de gradul de severitate hemodinamică, apreciat în raport cu valoarea presiunii pulmonare medii, HTP la pacienții incluși în studiu a fost clasificată ca ușoară (cu valori între 24 – 40 mmHg) în 10 cazuri, medie (cu valori între 41 – 55 mmHg) în 53 de cazuri și severă (PAPm cu valori de peste 55 mmHg) în 65 de cazuri. Majoritatea studiilor reflectă o puternică corelație cu datele de cateterism cardiac (date observate și în studiul nostru). Astfel, determinarea PAPm cu ajutorul ecocardiografiei ne permite de a estima gradul de severitate hemodinamică la pacienții cu HTP secundară șunturilor congenitale, ce cu siguranță

are o valoare mare în decizia tacticii terapeutice, aprecierea evoluției și a prognosticului.

Lei și colab. au arătat existența unei corelații liniare între PAPm și gradientul diastolic maxim AP-VD, determinat Doppler CW pe anvelopa de insuficiență pulmonară [19]. Aceleași corelații le-am observat și noi în studiul nostru. Autorii Olshevici H și Seeger W, a.2002, la fel ca și noi, apreciază că ecocardiografia cu evaluarea PAP este în mod special importantă și constituie standardul de aur înaintea diagnosticului invaziv și, în plus, furnizează informații privind funcția VD [20].

La majoritatea pacienților incluși în studiu s-a observat dilatarea AP și bombarea septului interatrial către atriu stâng la examenul 2D. Dilatarea AP a constituit în medie 136±4,2 din diametrul Ao ascendente și corela cu mărimea șuntului. La fel, în 84,5% din cazuri s-a observat dilatarea AD; VD în 92% din cazuri. Grosimea peretelui liber a VD a depășit 5 mm în majoritatea cazurilor înregistrându-se valori între 5 și 9,2 mm.

S-a observat o IT de diferit grad ce corela strâns cu gradul de HTP. Apariția IT secundară la pacienții cu HTP este cel mai probabil legată de dilatarea inelului tricuspidian, modificarea geometriei VD și deplasarea către apex a cuspele tricuspidei [21]. Lichid pericardic a fost constatat la 18 (14%) copii, toți având o evoluție severă a HTP și a ICC.

Un semn frecvent întâlnit a fost și aplatizarea sistolică a SIV (58,4%) cu VS în imagine de litera D, cu reducerea moderată a volumelor și o funcție sistolică globală frecvent păstrată.

Pentru determinarea consecințelor HTP asupra remodelării cardiace am studiat indicele de performanță miocardică - indicele Tei a VD sau funcția globală a VD la pacienții incluși în studiu. Acest indice a avut valori de la 0,30 până la 0,64. Valoarea acestui parametru nu depinde de frecvența cardiacă, de condițiile de umplere a VD, de prezența și gradul IT. Valorile normale citate în literatură sunt de la 0,24±0,04 până la 0,28±0,04 [16, 17].

Într-un studiu care includea pacienți cu cardiopatii congenitale [22] au fost analizate viteza de vârf în timpul contracției izovolumice, viteza sistolică de vârf și indicele Tei, și comparate cu FE a VD (evaluată prin rezonanța magnetică nucleară). Corelația a fost excelentă pentru viteza sistolică de vârf și bună pentru accelerarea miocardică în timpul contracției izovolumice (examen Doppler tisular).

Funcția sistolică a VD apreciată prin măsurarea TAPSE cu ajutorul ecografiei mod M a evidențiat valori mai mici ca 20 mm. În cazurile severe de boală valorile TAPSE au fost și mai mici ca 15 mm, ceea ce indică o disfuncție sistolică semnificativă a VD. În mai multe studii a fost demonstrată o corelație bună a acestui parametru cu FE a VD determinată prin tehnici nucleare [14, 23].

RVP la pacienții lotului de bază determinată prin ecocardiografie Doppler și calculată cu ajutorul formulei sus-menționate a fost foarte variată (în funcție de severi-

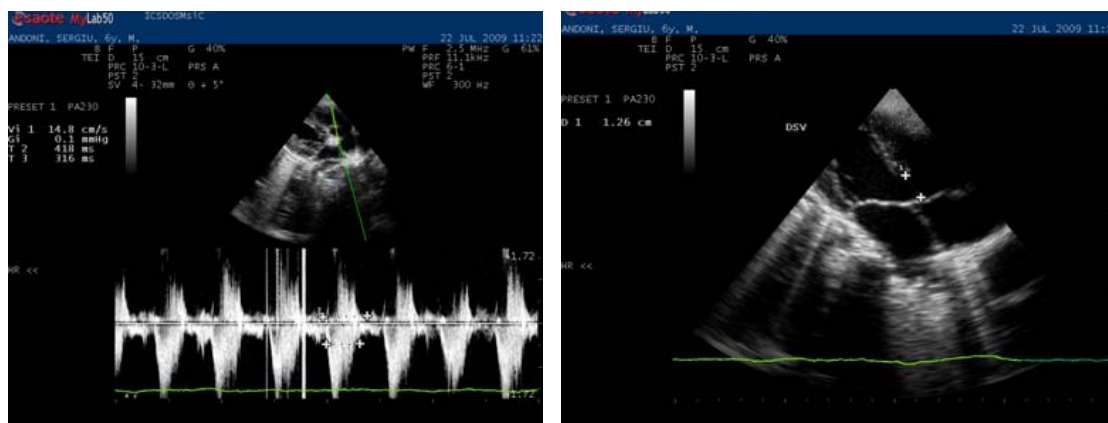


Fig. 2 Fig. 3

*Determinarea indicelui Tei prin regim Doppler pulsatil. Indicele Tei la un băiețel de 6 ani cu DSV membranoso.*

tatea HTP) – de la valori aproape normale (1 UnWood) până la 10 UnWood. Studiul nostru a demonstrat o corelație înaltă a valorilor RVP determinate prin ecocardiografie cu cele obținute prin metoda invazivă – cateterism cardiac drept (efectuat în aproape o treime din cazuri). Valorile normale ale RVP sunt considerate cele între 1-3 UnWood.

Efectuând un studiu comparativ a valorilor ecocardiografice obținute la pacienții cu HTP și ICC secundară MCC cu șunt și datele clinico-evolutive ale maladiei, noi am determinat următorii parametri ecocardiografici ca având valoare prognostică la pacienții cu HTP: dilatarea AD și a VD, gradul de IT, dilatarea trunchiului AP, valorile înalte ale PAPm și aplatizarea sistolică a SIV. Descendența acestor elemente reflectă severitatea IC și poate prezice apariția evenimentelor adverse în HTP secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare. Raymond și colab. au identificat următorii parametri ecografici cu valoare prognostică la pacienții cu HTP idiopatică: dilatarea AD, deplasarea SIV și prezența lichidului pericardic [24]. Într-o metaanaliză publicată în Chest în 2004 [25] au fost identificați drept factori de prognostic negativ următorii parametri ecografici: prezența lichidului pericardic, timp de accelerare pulmonară sub 62 msec, decelerarea precoce a fluxului tricuspidian sub 300 cm<sup>2</sup>/sec și raport E/A subunitar; precum și indexul ariei AD, indexul Tei al VD. Nu s-a constatat o corelație prognostică pentru indexul de excentricitate sistolic sau diastolic, valoarea presiunii sistolice din AP sau severitatea regurgitării tricuspidiene.

Astfel, rezultatele obținute în studiul nostru aduc date valoroase în favoarea susținerii importanței ecocardiografiei în stabilirea diagnosticului și prognosticului HTP secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare, estimarea severității și evoluției pacienților, monitorizarea evoluției pacienților.

#### **Concluzii.**

1. Simptomele clinice caracteristice pacienților cu HTP secundară șunturilor congenitale sistemico-pulmonare (evidențiate în studiul nostru) sunt: dispneea

(100% din cazuri), starea de slăbiciune (75,78%), durerea toracică (37,5%), sincopile (29,7%), distensia abdominală (56,25%), precum și accentuarea componentei pulmonare a zg. II cardiac, murmurul pansistolic de regurgitare tricuspida, murmurul diastolic de insuficiență pulmonară.

2. Ecocardiografia (standard, Doppler) este o metodă noninvazivă, ieftină, larg disponibilă, cu valoare de screening, diagnostic, evaluare a pacienților și prognostic în HTP.

3. Ecocardiografia permite de a determina consecințele HTP asupra remodelării cardiace (dilatarea AD în 84,5%, VD în 92%, HVD între 5 – 9,2 mm, valori ale indicelui Tei a VD de 30 – 64, valoarea TAPSE <20 mm), de a estima gradul de severitate hemodinamică la pacienții cu HTP secundară MCC cu șunt, ce cu siguranță are o importanță deosebită în deciderea tacticii terapeutice, aprecierea evoluției și a prognosticului.

4. Rezultatele studiului nostru au permis descendența parametrilor ecocardiografici cu valoare prognostică la pacienții cu HTP secundară MCC cu șunt sistemico-pulmonar: dilatarea AD și a VD, gradul de IT, dilatarea trunchiului AP, valorile înalte ale PAPm și aplatizarea sistolică a SIV.

#### **Bibliografie**

- Galie N, Hoepfer M. M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2009; 30:2493–2537.
- Ghofrani, Hossein A., Wilkins, Martin W et al. Uncertainties in the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2008;118(11):1195-1201.
- Berger Rolf M. F. Pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. *Cardiol Young*. 2009; 19: 311-314.
- Carmen Ginghină. Hipertensiunea pulmonară în practica de cardiologie. Ed. Academiei Române, București, 2006, 351 p.
- Fishman A. P. Primary pulmonary arterial



hypertension. A look back. *J. Am Coll Cardiol* 2004; 43:2-4S.

6. Rubin LJ. Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004;126:4S-10S.

7. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary hypertension. Results from national prospective registry. *Am Intern Med* 1991; 115:343-9.

8. Mc Laughlin V.V. Clasification and epidemiology of pulmonary hipertension. *Cardiol Clin* 2004; 22:327-341.

9. Rubin L.J. Primary pulmonary hipertension. *N Engl J Med* 1997; 336:111-117.

10. Tinică Gr., Cătălina A. F., Sascău R. Cuantificarea severității hipertensiunii pulmonare prin metode ecocardiografice. *Arta Medica*. 2007; 5(26):35-37.

11. Michael Mcgoon, David Gutterman, Virginia Steen, Robin Barst. Screening, Early Detection, and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; *Chest* 2004;126;14-34.

12. Bossone E, Bodini BD, Mazza A, Allerga L. Pulmonary arterial hypertension. The key role of echocardiography. *Chest* 2005;127:1836-1843.

13. Scappelato F, Temporelli PL, Eleuteri E, et al. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1813-1819.

14. Ginghină C, Popescu BA, Jurcuț R. Hipertensiunea pulmonară. 177-186. În: Ginghină C, Popescu BA, Jurcuț R. Esențialul în ecocardiografie. Ed Medicala Antaeus, 2005, București.

15. Masuyama T, Kodama K, Kitabatake A, et al. Continuous wave Doppler echocardiographic detection of pulmonary regurgitation and its application to noninvasive estimation of pulmonary artery pressure. *Circulation*. 1986;74:484-492.

16. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler

echocardiographic index for assessment of global ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.

17. Ishii M., Eto G., Tei C. et al. Quantitation of the global right ventricular function in children with normal heart and congenital heart disease: a right ventricular myocardial performance index. *Pediatr. Cardiol*. 2000; Vol. 21. P. 416-421.

18. Konstantinides S, Geibel A, Kasper W, Just H. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure in postinfarction ventricular septal rupture: an assessment of two Doppler echocardiographic methods. *Crit Care Med* 1997;25:1167-1174.

19. Lei MH, Chen JJ, Ko YL, et al. Reappraisal of quantitative evaluation of pulmonary regurgitation and estimation of pulmonary artery pressure by continuous wave Doppler echocardiography. *Cardiology* 1995;86:249-256.

20. Olshevici H., Seeger W. Pulmonary hypertension. Pathology, diagnosis, treatment and development of a pulmonary – selective therapy, Ed. Uni – Med, 2002.

21. Hinderliter AL, Willis PW IV, Long WA et al. Frequency and severity of tricuspid regurgitation determined by Doppler echocardiography in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2003;91:1033-1037.

22. Lytrivi ID., Lai WW., Ko HH., Nielsen JS. Color Doppler tissue imaging for evaluation of right ventricular systolic function in patients with congenital heart disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Oct; 18(10):1099-104.

23. Feigenbaum's Echocardiography, 6-th edition, Lippincot Williams and Wilkins, 2005.

24. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1214-1219.

25. Vallerie V., McLaughlin, Kenneth W. Presberg, Ramona L. Doyle. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines; *Chest* 2004; 126;78-92.

*Recepționat 29.07.2010*

Lilia Romanciuc', Ninel Revenco"

**IMPORTANȚA MODIFICĂRILOR HEMODINAMICE ȘI A PARAMETRIILOR VARIABILITĂȚII RITMULUI CARDIAC ÎN INSTALAREA DEREGLĂRILOR VEGETATIVE LA COPIII CU PROLAPS VALVULAR MITRAL ȘI TULBURĂRI FUNCȚIONALE CARDIACE**

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

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

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

**SUMMARY**

---

**VALUE OF HAEMODYNAMIC CHANGES AND PARAMETERS OF HEART RATE VARIABILITY IN DEVELOPMENT OF VEGETATIVE DISORDERS IN CHILDREN WITH MITRAL VALVE PROLAPSE AND FUNCTIONAL HEART DISTURBANCES**

**Key words:** mitral valve prolapse, functional heart disturbances, heart rate variability, hemodynamic indicators.

**Background:** investigation of disorders in hemodynamic indicators and heart rate variability in children with mitral valve prolapse and functional heart disturbances.

**Material and methods:** The carried out research has included 190 children, at the age from 7 till 18 years: I group 160 (84,2 %) children with mitral valve prolapse I degree, II degree and functional heart disturbances, average age (13,32±0,23) years and II group 30 (15,79 %) healthy children, average age (12,2±0,72) years, with inspection of hemodynamic indicators and parameters of heart rate variability.

**Results:** Results of research have revealed, that syndrome of mitral valve prolapse with functional heart disturbances is accompanied with presence of sympathicotonia an initial vegetative tone in 47,22 % cases and hypersympathicotonia vegetative responsiveness in 42,51 % cases.

**Conclusions:** Mitral valve prolapse find out in children with frequency from 2 % to 16 % of cases, more often at the age from 7 till 15 years with prevalence at girls in a parity (boys, girls 1:2). Results of ECG Holter monitoring 24 hours have established: sinus tachycardia at 72,50 % of children ( $p < 0,01$ ), supraventricular premature contraction at 86,25 % of children ( $p < 0,001$ ). The analysis of spectral parametres of heart rate variability has defined prevalence of spectral parametres of low frequency and very low frequency, that interpret activity of sympathetic nervous system at patients with mitral valve prolapse and functional heart disturbances.

**РЕЗЮМЕ**

---

**ЗНАЧЕНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ И ПАРАМЕТРОВ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В РАЗВИТИЕ ВЕГЕТАТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ СЕРДЕЧНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ**

Проведенное исследование включило 190 детей, в возрасте от 7 до 18 лет: I группа 160 (84,2%) детей с ПМК I степени, II степени и функциональными сердечными нарушениями, средний возраст (13,32±0,23) лет и II группа 30 (15,79%) здоровых детей, средний возраст (12,2±0,72) лет, с обследованием гемодинамических показателей и вариабельности сердечного ритма. Результаты исследования выявили наличие симпатикотонического исходного вегетативного тонуса в 47,22% случаях и гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности в 42,51% случаях. Данные ЭКГ Холтер мониторинга 24 часа установили: синусовую тахикардию у 72,50% детей ( $p < 0,01$ ), наджелудочковые экстрасистолы у 86,25% детей ( $p < 0,001$ ). Анализ спектральных параметров вариабельности сердечного ритма определил преобладание спектральных параметров низкой частоты и очень низкой частоты, что объясняет активность симпатической нервной системы у пациентов с ПМК и функциональными сердечными нарушениями.

**Introducere.** Incidența dereglărilor vegetative în populație, inclusiv în perioada de pubertate constituie 25-80% [6]. La copii incidența dereglărilor vegetative variază de la 30% la 50%. La vârsta școlară, disfuncția vegetativă se estimează în raport de 2.5 mai frecvent la fete în comparație cu băieții, la vârsta preșcolară, disfuncția vegetativă cu semne clinice de debut constituie până la 540 la 1000 de copii [6,8].

Incidența prolapsului valvular mitral (PVM) la copii variază de la 2% la 16% și depinde de metoda de examinare (auscultație, fonocardiografie, ecocardiografie) [3,4]. PVM mai frecvent este întâlnit în grupul de vârstă 7-15 ani, iar la vârste sub 10 ani se determină în proporții egale la băieți și fete [4,9]. După vârsta de 10 ani afecțiunea prevalează la fete (raportul băieți fete 1:2).

*Belozero I.* (2004) accentuează legătura între PVM și disfuncția vegetativă și propune ca ipoteză privind cauza apariției PVM prezența disfuncției vegetative [4].

*Plescevskaia T.* (2000) leagă prezența modificărilor vegetative la copii cu PVM cu predominarea simpaticotoniei în 40% și reactivității vegetative hipersimpaticotonice în 60% cazuri [9].

Tulburările de ritm supraventriculare și ventriculare 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% [3].

Dereglările vegetative sunt primordiale tulburărilor de ritm și studierea lor poate fi utilă în depistarea persoanelor cu risc înalt de aritmogeneză [2,3,6]. Luând în considerare prezența riscului major în declanșarea aritmiilor, studierea și evaluarea particularităților variabilității ritmului cardiac la copiii cu PVM și TFC este actuală și oportună.

**Scopul studiului.** Evaluarea modificărilor hemodinamice și a parametrilor spectrali ai variabilității ritmului cardiac în instalarea dereglărilor vegetative la copii cu prolaps de valvă mitrală (PVM) și tulburări funcționale cardiace (TFC).

**Material și metode.** Studiul a fost efectuat pe un lot de 190 copii, dintre care 160 (84,2%) copii cu PVM gradul I, gradul II și TFC, spitalizați în secția de cardiologie a IMSP ICȘDOSMC, în perioada anilor 2004-2009, cu adresare primară, acuzând dureri precordiale, palpitații, iregularitatea ritmului cardiac, fatigabilitate, oboseală și dereglări vegetative (transpirații, extremități reci, dispoziție labilă, anxietate, excitabilitate, marmorarea extremităților) și 30 (15,79%) copii sănătoși. Vârsta medie a pacienților lotului de bază a fost de  $13,32 \pm 0,23$  ani; pentru copiii din lotul martor vârsta medie a fost  $12,2 \pm 0,72$  ani (limita de vârstă cuprinsă între 7 și 18 ani), diferența statistică fiind nesemnificativă ( $p > 0,05$ ). Pentru compararea rezultatelor obținute în urma acestui bloc de cercetări specifice, pacienții cu PVM și TFC au fost divizați după vârsta la momentul examinării și apartenența de sex. Copiii din lotul de bază au fost divizați în trei grupuri în funcție de vârstă. Astfel, în grupul I au fost incluși copii cu vârstele cuprinse între

7-10 ani - 33 (20,62%) copii, grupul II între 11-14 ani - 52 (32,50%) copii și grupul III a fost constituit din pacienți în perioada de pubertate tardivă cu vârsta 15-18 ani - 75 (46,88%) copii. După apartenența de sex, lotul pacienților cu PVM și TFC a inclus 86 fete (53,75%) și 74 băieți (46,25%). Diagnosticul de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [1]. Diagnosticul de TFC a fost stabilit în conformitate cu criteriile clinice și clasificarea propusă de *Vein A.* (1998), *Kozlova L.* (2008) [5,6]. Copiii cu PVM și TFC au fost examinați în modul următor: anchetarea, examenul clinic standard, parametrii hemodinamici, tonusul vegetativ inițial și reactivitatea vegetativă, monitorizarea ambulatorie a TA 24 de ore și monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore cu aprecierea variabilității ritmului cardiac (VRC).

Examenul clinic a constat din evaluarea clasică a pacientului, cu aprecierea

particularităților sistemelor cardiovascular, digestiv, pulmonar, endocrin și altor sisteme și organe, determinarea datelor antropometrice, indicilor hemodinamici (FCC, TAs și TAd).

Monitorizarea hemodinamică a valorilor TAs și TAd s-a realizat conform metodei standard (în corespundere cu prima și a cincea fază a tonurilor *Korotkoff*) cu ajutorul sfigmomanometrului în poziția clinicostatică a pacientului, după o perioadă de 10 minute repaus, în timpul examenului inițial și zilnic în orele matinale și la prezența acuzelor cu determinarea ulterioară a valorilor FCC.

Ecocardiografia Doppler color (EcoCG) s-a efectuat în secția de diagnostic funcțional a IMSP ICȘDOSMC, la aparatul TOSHIBA (COREVISION) model SSA-350-A-1997. Diagnosticul ecocardiografic de PVM a fost stabilit în conformitate cu cerințele Ghidului Practic al Asociației Americane a Inimii în Managementul Maladiilor Cardiace Valvulare din 2006 [1]. Clasificarea PVM s-a efectuat în modul următor: gradul I - deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atriu stâng de la 2-3 mm până la 6,0 mm; gradul II - deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atriu stâng de la 6,0 mm până la 9,0 mm; gradul III - deplasare sistolică a unei sau a ambelor cuspe ale valvei mitrale în atriu stâng mai mare de 9,0 mm [1,4].

*Cardiointervalografia (CIG)* a fost efectuată în secția de diagnostic funcțional a IMSP ICȘDOSMC, la aparatul ЭК1Т - 03М2 cu determinarea tonusului vegetativ inițial și reactivității vegetative. Aprecierea rezultatelor s-a realizat în conformitate cu recomandările metodice elaborate de *Kuberg M.* și colaboratorii în 1985 [7]. Metoda a inclus următoarele etape: prima înregistrare a electrocardiogramei în derivația a II-a standard s-a efectuat în poziție orizontală după 10 minute de repaus. A doua înregistrare a urmat imediat la trecerea în poziția verticală timp de 10 minute. Pe tot termenul înregistrării electrocardiografiei în derivația II standard cu viteza de 50 mm/sec., au fost măsurate 100 de cicluri cardiace, unde intervalul R-R prezintă unitatea de măsură. Măsurarea a 100 de cicluri car-

diace a permis determinarea următoarelor valori în poziție orizontală și verticală: Mo, sec. – valoarea duratei frecvent întâlnite a intervalului R-R (indicele care reflectă calea umorală de reglare și nivelul de funcționare a sistemului vegetativ); AMo, % - numărul valorilor intervalelor R-R egale cu Mo, sec. raportat la numărul total de cicluri cardiace înregistrate, în % (valoarea ce determină starea activității sistemului nervos vegetativ simpatic); ΔX, sec. - variația diferențelor dintre durata intervalului R-R maximal și minimal în 100 de cicluri cardiace înregistrate (reflectă activitatea sistemului nervos vegetativ parasimpatic); indicii de efort (IE), unități convenționale (ce reflectă mecanismele compensatorii ale organismului, nivelul de funcționare și reglare centrală a ritmului cardiac). Tonusul vegetativ inițial s-a apreciat după valoarea IE determinată în poziție orizontală și s-a considerat tonus vegetativ inițial eutonice: 30-90 unități convenționale; vagotonie mai mic de 30 unități convenționale; simpaticotonie 90-160 unități convenționale; hipersimpaticotonie în prezența valorilor mai mari de 160 unități convenționale.

Reactivitatea vegetativă a fost apreciată prin determinarea raportului indicelui de efort în poziție verticală și în poziție orizontală.

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore s-a realizat în Centrul Medical al Aviației Civile la aparatul Novacor 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. Variabilitatea ritmului cardiac (VRC), ce reprezintă o măsură a variației dintre două bătăi cardiace, a fost măsurată prin evaluarea complexelor QRS succesive. S-a utilizat metoda de analiză a VRC: analiza domeniului de frecvență sau spectral (*frequency domain analysis*) [2].

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore s-a efectuat în Centrul Medical al Aviației Civile, la aparatul Novacor TRI-00000001. S-a practicat pentru aprecierea tensiunii arteriale (TA) sistolice și diastolice și a frecvenței cardiace (FCC) cu determinarea valorilor minime, maxime și medii în regim de zi, noapte și zi – noapte.

Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a realizat 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.** Cardiointervalografia cu aprecierea tonusului vegetativ inițial și reactivității vegetative a fost efectuată la 167 copii: 144 (86,23%) copii din lotul de bază și 23 (13,77%) copii din lotul martor. Tonusul vegetativ inițial a fost apreciat după indicii de efort inițial determinat în poziție orizontală, cu măsurarea a 100 cicluri cardiace în derivația II, unde intervalul RR a prezentat unitatea de măsură. Am determinat următoarele valori prezentate în tabelul 1.

Tabelul 1

Valorile cardiointervalografiei în poziție orizontală și verticală, n=167

Valorile	Lot I, n=144	Lot II, n=23	p
	M±m	M±m	
Mo, sec. poziție orizontală (p.o.)	0,81±0,02 (0,38-1,60)	0,84±0,05 (0,52-1,28)	>0,05
ΔX, sec. (p.o.)	0,23±0,01 (0,02-0,90)	0,21±0,03 (0,06-0,56)	>0,05
AMo, % (p.o.)	26,96±1,09 (10,0-100,0)	24,87±1,74 (16,0-46,0)	>0,05
IE, un (p.o.)	146,28±19,7 (10,0-2400,0)	156,0±34,6 (15,0-566,0)	>0,05
Mo, sec. poziție verticală (p.v.)	0,60±0,01 (0,34-1,0)	0,63±0,02 (0,46-0,82)	>0,05
ΔX, sec. (p.v.)	0,18±0,01 (0,02-0,52)	0,21±0,02 (0,04-0,56)	>0,05
AMo, % (p.v.)	29,52±0,92 (12,0-74,0)	26,7±2,62 (10,0-60,0)	>0,05
IE, un (p.v.)	265,72±28,3 (13,0-2666,0)	218,91±67,03 (29,0-1500,0)	>0,05
IE, un raportul	3,53±0,47 (0-36,0)	1,85±0,43 (0,14-10,0)	<0,01

Valoarea medie Mo în poziție orizontală – valoarea duratei frecvent întâlnite a intervalului RR în lotul de bază a constituit 0,81±0,02 secunde vs 0,84±0,05 secunde în lotul martor; în poziție verticală valorile medii au fost respectiv 0,60±0,01 secunde vs 0,63±0,02 secunde în lotul martor ( $p > 0,05$ ). Valorilor medii ΔX – varianta diferențelor dintre durata intervalului RR maxim și minim în 100 de cicluri cardiace înregistrate, au consemnat în poziție orizontală 0,23±0,01 secunde la copiii cu PVM și TFC vs 0,21±0,03 secunde în lotul martor și în poziție verticală în loturile de referință 0,18±0,01 secunde vs 0,21±0,02 se-

cunde, diferența statistică fiind nesemnificativă ( $p > 0,05$ ). Valorile medii AMo, % au prezentat: 26,96±1,09 în lotul general vs 24,87±1,74 în lotul martor în poziție orizontală și la modificarea poziției în verticală o creștere a valorilor la 29,52±0,92 la copiii cu PVM și TFC vs 26,7±2,62 în lot martor ( $p > 0,05$ ). Indicele de efort în poziție orizontală a fost estimat cu valori medii 146,28±19,7 unități convenționale la pacienții cu PVM și TFC vs 156,0±34,6 unități convenționale la copiii sănătoși și în poziție verticală valorile medii au fost respectiv cu o creștere în lotul de bază la valorile 265,72±28,3 vs 218,91±67,03 unități convențio-

nale în lotul martor ( $p>0,05$ ). Raportul indicelui de efort în poziție verticală la indicele de efort în poziție orizontală a constituit  $3,53\pm 0,47$  în lotul de bază vs  $1,85\pm 0,43$  la copiii sănătoși cu o diferență statistic semnificativă ( $p<0,01$ ).

Conform valorilor obținute, tonusul vegetativ inițial este prezentat în figura 1.

Tonusul vegetativ inițial simpaticotonic a fost estimat la 76 (45,51%) copii din ambele loturi examinate cu predominarea la copiii cu PVM și TFC la 68 (47,22%) vs 8 (34,78%) copii din lot martor ( $p>0,05$ ). Tonusul vegetativ inițial eutonic predomină la copiii lotului martor la 56,52% copii vs 38,89% copii cu PVM și TFC ( $p>0,05$ ). Tonusul vegetativ inițial vagotonic este mai semnificativ în lotul de bază la 20 (13,89%) pacienți vs 2 (8,70%) copii sănătoși ( $p>0,05$ ).

Reactivitatea vegetativă a fost determinată la 167 copii din loturile de referință, cu măsurarea valorilor medii ale cardiointervalografiei în poziție verticală și determinarea raportului indicelui de efort vertical la indicele de efort inițial apreciat în poziție orizontală. Aprecierea reactivității vegetative în raport de tonusul vegetativ inițial este redată în figura 2.

În loturile de referință a predominat reactivitatea vegetativă hipersimpaticotonică la 71 (42,51%) copii, preponderent copii cu PVM și TFC la 66 (45,83%) vs 5 (21,74%) copii din lotul martor ( $p>0,05$ ). Reactivitatea vegetativă normală la 56 copii (33,53%) din copiii examinați cu predominarea în lotul martor la 52,17% vs 30,56% copii cu PVM și TFC ( $p>0,05$ ). Reactivitatea vegetativă asimptotică a fost apreciată la 37 (22,16%) copii cu distribuția ei similară în loturile pacienților cu PVM și TFC și sănătoși, fiind atestată în 22,22% și respectiv 21,74% cazuri ( $p>0,05$ ). Reactivitatea vegetativă simpaticotonică s-a apreciat la 1 (4,35%) copil în lotul martor vs 2 (1,39%) copii cu PVM și TFC,

diferența statistică fiind nesemnificativă ( $p>0,05$ ).

Aceste date exprimă că pacienții cu PVM și TFC posedă tonusul vegetativ inițial simpaticotonic și reactivitate vegetativă hipersimpaticotonică.

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore a fost efectuată la 102 copii: 83 (51,87%) pacienți cu PVM și TFC și 19 (63,33%) copii sănătoși. Durata monitorizării a constituit la pacienții lotului de bază  $22,50\pm 0,11$  ore vs  $22,47\pm 0,27$  ore la copiii lotului martor. Valorile medii ale FCC, TAS și TAd apreciate sunt prezentate în tabelul 2.

Valorile medii ale TAS și TAd apreciate ziua, noaptea au prezentat cifre cu semnificație statistică nesemnificativă în loturile examinate. FCC a fost determinată ziua și noaptea cu calculul valorilor minime, maxime și medii la pacienții cu PVM și TFC vs copii sănătoși. S-au constatat indici mai mari ai FCC maxime ziua la copiii cu PVM și TFC  $120,93\pm 2,79$  c/min. vs  $110,52\pm 3,94$  c/min. la subiecții lotului martor cu diferențe statistic semnificative ( $p<0,05$ ).

Monitorizarea ambulatorie a TA 24 de ore nu a depistat diferențe statistic semnificative ale valorilor medii ale TAS și TAd la pacienții cu PVM și TFC și subiecții sănătoși. FCC cu valori maxime ziua a predominat în lotul pacienților cu PVM și TFC explicat prin prezența tonusului vegetativ inițial simpaticotonic și reactivității vegetative hipersimpaticotonice ( $p<0,05$ ).

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore s-a realizat la 190 copii: 160 (84,21%) pacienți cu PVM și TFC vs 30 (15,79%) copii sănătoși. Durata monitorizării în lotul de bază a alcătuit  $22,37\pm 0,08$  ore vs  $22,60\pm 0,18$  ore în lotul martor, cu FCC maximă  $155,07\pm 1,52$  c/min. la copiii cu PVM și TFC vs  $160,66\pm 3,27$  c/min. la copiii sănătoși, FCC mini-

Tabelul 3

### Parametrii monitorizării ambulatorii Holter ECG 24 de ore

Parametrii	Lot I n=160	Lot II n=30	$\chi$	P
FCC medie, c/min.	$81,65\pm 1,14$ (45-160)	$84,20\pm 1,98$ (63-110)		$>0,05$
Tahicardie sinusală ziua	116 (72,50%)	13 (43,33%)	9,86	$<0,01$
Tahicardii supraventriculare	71 (44,38%)	4 (13,33%)	10,19	$<0,001$
Bradycardie sinusală noaptea	30 (18,75%)	4 (13,33%)	0,50	$>0,05$
Tahicardie sinusală noaptea	28 (17,50%)	2 (6,67%)	2,23	$>0,05$
Bradycardie sinusală noaptea 30-40, c/min.	21 (13,13%)	1 (3,33%)	2,37	$>0,05$
Bradycardie sinusală ziua	15 (9,38%)	4 (13,33%)	0,44	$>0,05$
Tahicardii supraventriculare paroxismale	10 (6,25%)	0	1,98	$>0,05$
Tahicardii supraventriculare paroxismale, ziua	8 (5,0%)	0	1,57	$>0,05$
Sindrom WPW	6 (3,75%)	0	1,16	$>0,05$
Bloc AV gr.I	6 (3,75%)	1 (3,33%)	0,012	$>0,05$
Tahicardii supraventriculare paroxismale, noaptea	3 (1,87%)	0	0,57	$>0,05$
Sindrom QT alungit	2 (1,25%)	0	0,38	$>0,05$
Bloc AV gr.II tip II Mobitz	2 (1,25%)	1 (3,33%)	0,71	$>0,05$

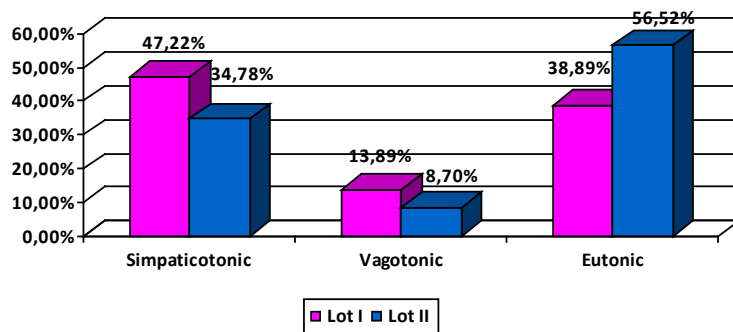


Fig.1. Caracteristica tonusului vegetativ inițial, n=167

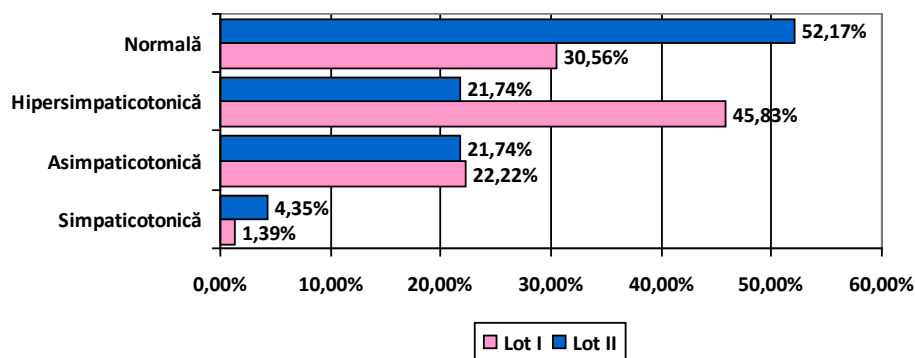


Fig.2. Caracteristica reactivității vegetative, n=167

mă cu valori medii  $47,33 \pm 0,83$  c/min. în lotul de bază vs  $50,73 \pm 1,58$  c/min. în lotul martor ( $p > 0,05$ ). Indicii determinați sunt prezentați în tabelul 3.

Tahicardia sinusală ziua a fost determinată la 116 (72,50%) copii cu PVM și TFC vs 13 (43,33%) copii sănătoși ( $p < 0,01$ ). Tahicardia sinusală noaptea a predominat la copiii lotului de bază în 28 (17,50%) cazuri vs 2 (6,67%) copii sănătoși ( $p > 0,05$ ). Tahicardii supraventriculare au fost stabilite în lotul pacienților cu PVM și TFC la 61 (44,38%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoși cu veridicitate statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ). Tahicardiile supraventriculare paroxismale au fost apreciate la pacienții cu PVM și TFC la 10 (6,25%) copii cu predominarea în orele diurne la 8 (5,0%) copii cu diferențe statistice ne semnificative ( $p > 0,05$ ). Bradicardia sinusală nocturnă a predominat la pacienții lotului de bază la 30 (18,75%) copii vs 4 (13,33%) copii sănătoși cu valorile medii cuprinse între 30-40 c/min. la 21 (13,13%) copii cu PVM și TFC vs 1 (3,33%) din lotul martor ( $p > 0,05$ ). Bradicardia sinusală diurnă s-a atestat la copiii sănătoși în 4 (13,33%) cazuri vs 15 (9,38%) copii cu PVM și TFC, ceea ce explică prevalarea sportivilor examinați în lotul copiilor sănătoși. Sindroamele WPW și QT alungit au fost evaluate la pacienții lotului de bază în 6 (3,75%) și 2 (1,25%) cazuri. Tulburările de conductibilitate: blocurile AV gr.I și gr.II tip II Mobitz au fost estimate preponderent la copiii cu PVM și TFC la 6 (3,75%) vs 1 (3,33%) copil sănătos și 2 (1,25%) cazuri din lotul de bază vs 1 (3,33%) cazuri din lotul martor cu diferențe statistice ne semnifica-

tive ( $p > 0,05$ ).

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite la 142 copii din loturile de referință: 138 (86,25%) pacienți cu PVM și TFC vs 4 (13,33%) copii sănătoși ( $p < 0,001$ ). Caracteristica extrasistolelor supraventriculare este redată în tabelul 4.

Extrasistole supraventriculare au fost stabilite predominant la pacienții cu PVM și TFC în 138 (86,25%) cazuri vs 4 (13,33%) cazuri cu veridicitate statistică semnificativă ( $p < 0,001$ ), preponderent extrasistole supraventriculare de la 100-1000/24 ore la 82 (51,25%) copii vs 1 (3,33%) copii sănătoși ( $p < 0,001$ ), fiind urmate de extrasistole supraventriculare  $> 1000/24$  ore la 38 (23,75%) copii vs 3 (10,34%) copii sănătoși ( $p > 0,05$ ). În structura extrasistolelor supraventriculare la pacienții lotului de bază au alcătuit extrasistole izolate la 101 (73,19%) copii, în perechi la 27 (19,57%) copii, combinate 10 (6,25%) copii.

Extrasistole ventriculare au fost depistate la monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore în 31 (16,32%) cazuri din loturile de referință: 30 (18,75%) copii cu PVM și TFC și 1 (3,33%) copil sănătos cu diferențe statistice semnificative ( $p < 0,05$ ). Structura extrasistolelor ventriculare după gradul Lown este expusă în tabelul 5.

La pacienții lotului de bază au predominat extrasistole ventriculare gradul II Lown (bătăi premature ventriculare frecvente  $> 30/oră$ ) la 14 (8,75%) copii, fiind urmate de aritmii ventriculare gradul IV A (dublete ventricula-

## Structura extrasistolelor supraventriculare

Structura	Lot I n=160	Lot II n=30	$\chi$	p
Extrasistole supraventriculare	138 (86,25%)	4 (13,33%)	71,14	<0,001
Extrasistole supraventriculare 50-100/24 ore	18 (11,25%)	0	3,61	>0,05
Extrasistole supraventriculare 100-1000/24 ore	82 (51,25%)	1 (3,33%)	22,78	<0,001
Extrasistole supraventriculare >1000/24 ore	38 (23,75%)	3 (10,34%)	2,59	>0,05

Tabelul 2

## Valorile monitorizării TA timp de 24 ore, n=102

Indicii determinați	Lot I n=83	Lot II n=19	p
TAs medie ziua, mmHg	112,8±1,4	112,95±3,31	>0,05
TAd medie ziua, mmHg	69,75±0,8	69,53±1,56	>0,05
TAs medie noaptea, mmHg	106,66±1,5	107,26±3,34	>0,05
TAd medie noaptea, mmHg	65,23±1,01	66,89±1,72	>0,05
FCC minimă, noaptea, c/min.	57,55±1,17	62,37±2,8	>0,05
FCC max, noaptea, c/min.	87,90±2,74	90,95±3,6	>0,05
FCC medie, noaptea, c/min.	71,14±1,65	74,84±2,25	>0,05
FCC minimă, ziua, c/min.	61,19±1,16	62,21±2,85	>0,05
FCC max, ziua, c/min.	120,93±2,79	110,52±3,94	<0,05
FCC medie, ziua, c/min.	84,02±1,21	84,36±2,63	>0,05

Tabelul 5

## Structura extrasistolelor ventriculare

Structura	Lot I n=160	Lot II n=30	$\chi$	p
Extrasistole ventriculare	30 (18,75%)	1 (3,33%)	4,39	<0,05
Extrasistole ventriculare gr. I <i>Lown</i> (<30/oră și <1/min.)	7 (4,37%)	1 (3,33%)	0,068	>0,05
Extrasistole ventriculare gr. II <i>Lown</i> (>30/oră)	14 (8,75%)	0	2,83	>0,05
Extrasistole ventriculare gr. III <i>Lown</i>	1 (0,63%)	0	0,19	>0,05
Extrasistole ventriculare IV A <i>Lown</i>	8 (5,0%)	0	1,56	>0,05
Extrasistole ventriculare IV B <i>Lown</i>	2 (1,25%)	0	0,38	>0,05

Tabelul 6

## Valorile parametrilor spectrali

Valorile parametrilor spectrali	Lot I n=97	Lot II n=25	p
VLF, msec <sup>2</sup>	125869,61±98225,25	8899,76±2003,20	>0,05
LF, msec <sup>2</sup>	6949,57±3803,18	1452,84±290,03	>0,05
HF, msec <sup>2</sup>	2158,36±755,13	1714,2±1046,54	>0,05
Total	132339,093±99428,30	11197,12±2196,18	>0,05
LF/HF raportul	2,88±0,26	2,97±0,77	>0,05

re) la 8 (5,0%) copii. Aritmii ventriculare gradul I *Lown* (bătăi premature ventriculare ocazionale <30/oră și <1/minut) în 7 (4,37%) cazuri vs 1 (3,33%) copil sănătos (p>0,05) și aritmii ventriculare gradul IV B *Lown* (paroxism de extrasistole ventriculare > 3 cicluri) la 2 (1,25%)

copii cu PVM și TFC (p>0,05).

Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore efectuată la 190 copii a precizat predominanța tahicardiei sinusale diurne la pacienții cu PVM și TFC în 116 (72,50%) cazuri vs 13 (43,33%) copii să-

nătoși ( $p < 0,01$ ). Extrasistolele supraventriculare au predominat la pacienții cu PVM și TFC la 138 (86,25%) cazuri vs 4 (13,33%) cu diferență statistic semnificativă ( $p < 0,001$ ), preponderent extrasistole supraventriculare în număr de la 100-1000/24 ore la 82 (51,25%) copii vs 1 (3,33%) copil sănătos ( $p < 0,001$ ), cu predominare a celor izolate în 101 (73,72%) cazuri ( $p > 0,05$ ). Tahicardiile supraventriculare au fost estimate prioritar în lotul de bază în 71 (44,38%) cazuri vs 4 (13,33%) copii în lotul martor ( $p < 0,001$ ). Extrasistole ventriculare au fost evaluate dominant la copiii cu PVM și TFC la 30 (18,75%) cazuri vs 1 (3,33%) caz în lotul martor ( $p < 0,05$ ), cu predominarea extrasistolelor ventriculare gradul II Lown la 14 (8,75%) copii ( $p > 0,05$ ).

Variabilitatea ritmului cardiac (VRC) a fost apreciată la subiecții aflați în ritm sinusal. Variațiile intervalului RR în timp au fost analizate prin metoda spectrală. Analiză spectrală a permis evaluarea modulării vegetative a ritmului cardiac prin transformarea Fourier rapidă pentru separarea intervalelor RR în benzi de frecvență înaltă (HF), joasă (LF), foarte joasă (VLF) și raportul LF/HF [2]. Valorile medii ale parametrilor analizei spectrale a VRC au fost apreciate la 122 de copii: 97 copii cu PVM și TFC și 25 copii sănătoși și sunt expuse în tabelul 6.

Parametrii analizei spectrale a VRC au exprimat predominarea valorilor medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) și foarte joasă (VLF) la pacienții cu PVM și TFC, ce explică activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic. Diminuarea tonusului parasimpatic la copiii lotului de bază a fost estimată cu valori medii micșorate ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF). Copiii lotului martor au demonstrat valori medii mai mari ale parametrilor spectrali de frecvență înaltă (HF) față de valorile medii ale parametrilor spectrali de frecvență joasă (LF) cu predominarea activității sistemului nervos vegetativ parasimpatic printre copiii sănătoși care au practicat sportul și dansurile cu diferențe statistice nesemnificative. Raportul LF/HF considerat drept parametru al echilibrului simpato-vagal, a prezentat valori medii mai mari la copiii lotului martor:  $2,97 \pm 0,77$  vs  $2,88 \pm 0,26$  ( $p > 0,05$ ).

### Concluzii.

1. Analiza rezultatelor cardiointervalografiei la copiii cu PVM și TFC a demonstrat prezența tonusului vegetativ inițial simpaticotonic în 68 (47,22%) cazuri și reactivității vegetative hipersimpaticotonice în 71 (42,51%) cazuri ( $p > 0,05$ ).

2. Monitorizarea ambulatorie a TA 24 de ore cu aprecierea valorilor medii ale TAs și TAd la pacienții cu PVM și TFC și copii sănătoși nu a depistat diferențe statistice semnificative în loturile examinate ( $p > 0,05$ ).

3. Valorile medii ale FCC maxime diurne a predominat în lotul pacienților cu PVM și TFC explicat prin prezența tonusului vegetativ inițial simpaticotonic și reactivității vegetative hipersimpaticotonice ( $p < 0,05$ ).

4. Monitorizarea ambulatorie Holter electrocardiografică 24 de ore a precizat predominarea la copiii cu PVM și TFC a următoarelor dereglări de ritm: tahicardie sinusală diurnă în 116 (72,50%) cazuri ( $p < 0,01$ ), extrasistole supraventriculare în 138 (86,25%) cazuri ( $p < 0,001$ ), preponderent extrasistole supraventriculare în număr de la 100-1000/24 ore la 82 (51,25%) copii ( $p < 0,001$ ).

5. Parametrii analizei spectrale a VRC au determinat predominarea parametrilor spectrali de frecvență joasă și foarte joasă la pacienții lotului de bază, care explică activitatea sistemului nervos vegetativ simpatic la pacienții cu PVM și TFC.

### Bibliografie

1. **Bonow R. et al.** ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1988 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. In: J Am Coll Cardiol. 2006, vol. 48, p. 1-148

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

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

4. **Белозеров Ю.М.** Детская кардиология. Москва: Медпресс-информ, 2004. 600 с.

5. **Вейн А.М.** Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение. Москва: МИА, 1998. 749 с.

6. **Козлова Л.** Вегетативная дисфункция у детей и подростков. Москва, 2008. 89 с.

7. **Куберг М. и соавт.** Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей. Методические рекомендации. Москва: Министерство здравоохранения РСФСР, Московский научно-исследовательский институт педиатрии и детской хирургии Минздрава РСФСР, 1985, 24 с.

8. **Неудахин Е., Кужнир С.** Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков. Медицинская газета. 2006, nr. 73, с. 8-9.

9. **Плескачевская Т.** Ранняя диагностика и дифференцированная коррекция вегетативной дисфункции у детей с идиопатическим пролапсом митрального клапана. В: Дис. ... канд. мед. наук. Смоленск. 2000, 125 с.

Receptionat 07.07.2010



V. Moșin, Natalia Sorici, Maria Croitoru, Zinaida Ciorap, Victoria Răcilă, Elizaveta Rasohin  
**PARTICULARITĂȚILE SARCINII ȘI NAȘTERII SURVENITE DUPĂ FIV**

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (CNSRGM), Republica Moldova, Chișinău. (director - prof. univ., dr.hab. med., V. Moșin)

**SUMMARY**

**PREGNANCY EVOLUTION AND CHILDBIRTH OCCURRING AFTER IVF**

**Key words: pregnancy, reproductive losses (Miscarriage), IVF**

**Background:** Efficient treatment of infertility by in vitro fertilization (IVF) is usually estimated by number of pregnancies per number of patients. Analysis of evolutionary peculiarities of such cases has shown a high incidence of complications and reproductive losses.

**Material and methods:** A retrospective and prospective study of 991 pregnancies (2214 cycles of stimulation) occurred after IVF treatment had been carried out in 2004- 2009 at CNSRsiGM. Age of pregnant women varied between 22 and 42 years, duration of infertility - from 2 to 20 years.

**Results:** It was found that from 991 induced pregnancies 572 (57.7%) were monofetal and 419 (42.3%) – multiple. Miscarriage in I trimester happened in 10.21% (101 pregnant women). In the second trimester 53 (5,3%) pregnancies, including 35 multiple (at term of 17-19 weeks) and 18 monofetal (at term of 19-21 weeks) ended miscarriage, caused by cervical incompetence.

Preterm delivery at 31-36 weeks occurred in 148 (18,87%) cases - 140 were multiple and 8 monofetal, delivery at term – 636 cases (81,13%). The incidence of caesarean section was 67.95%. “Take home baby” index was 81.89%.

**Conclusions:** It was found that IVF leads to increased number of multiple pregnancies and also to reproductive losses and caesarean sections. Rationally provided health care by fertility specialist and obstetrician can improve the final result of infertility treatment by IVF.

**РЕЗЮМЕ**

**ОСОБЕННОСТИ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПОСЛЕ ЭКО**

Проведен анализ течения беременностей и родов 991 беременных с бесплодием после ЭКО. Установлено, что одна из проблем беременностей, наступивших в результате ЭКО, является многоплодие, относящееся к группе высокого риска акушерских осложнений: невынашивания, гестоза, плацентарной недостаточности, большой процент оперативных родоразрешений.

**Actualitate. Dezvoltarea metodelor de reproducere asistată (inseminare artificială, fertilizarea in vitro, tehnici de micromanipulare a gameților (ICSI)) a reprezentat un pas major în tratamentul cuplurilor infertile. Impactul acestor metode este în prezent imens, atât asupra concepției științifice, cât medicale, social-demografice și economice.**

Eficiența metodelor date în tratamentul infertilității este de obicei estimată de numărul de sarcini per număr de paciente, punctia foliculilor sau transfer embrionar. Cu toate acestea, se știe că o astfel de evaluare nu reflectă întotdeauna rezultatul tratamentului de infertilitate. Deseori, sarcinile se opresc în evoluție și se termină cu avorturi spontane deja în I trimestru sau pot fi extrauterine [2]. Sarcinile gemilare ce apar după aplicarea me-

todelor de reproducere asistată, semnificativ sunt mai frecvente decât în populație (circa 25-45%) [11]. Analiza particularităților evoluției acestor sarcini a demonstrat o incidență mare a complicațiilor (în 30 - 75% cazuri iminență de intrerupere a sarcinii) și a pierderilor reproductive (circa 15 - 45%) [5,17,18].

Din păcate, în clinici nu întotdeauna se efectuează analiza rezultatelor finale ale sarcinii induse prin metoda de FIV. Gravida deseori dispare din vizorul specialistului ce a efectuat fertilizarea in vitro și transferul de embrioni. Dar asa factori cum sunt durata îndelungată a infertilității, dereglări endocrine care necesită corecție, infectarea majoră a sistemului reproductiv, infecțiile virale suportate (herpes, citomegalovirus ș. a.) și în sfârșit vârsta femeii care de obicei este peste 30-35 ani, nu con-

tribue la evoluția normală a sarcinii. Studiarea indicilor natalității la acest grup de femei, demonstrează că încă nu este posibil să se obțină rezultate ideale în vederea finalizării favorabile a astfel de sarcini [17, 18].

Reieșind din aceste considerente, **scopul studiului** de față este efectuarea analizei particularităților sarcinii și nașterii după FIV.

**Material și metodă.** Pentru realizarea scopului propus a fost efectuat studiul retrospectiv și prospectiv a 991 sarcini survenite în urma tratamentului de FIV sau FIV și ICSI în anii 2004 - 2009 în CNSRșiGM a 2214 cicluri de stimulare.

Vârsta gravidelor varia între 22 și 42 ani, în medie constituind  $32,4 \pm 3,2$  ani. Durata infertilității fiind de la 2 până la 20 ani, în medie  $6,5 \pm 3,2$  ani. Infertilitate primară a fost constatată în 620 cazuri (62,6%) și secundară – 371 (37,4%).

În urma efectuării studiului complex au fost identificați următorii factori etiopatogenetici ai sterilității: factorul tubo-peritoneal în 56,41% cazuri, disfuncție endocrină - 30,77%, endometrioză genitală - 29,49%, etiologie necunoscută - 8,97%, patospermia soțului - 34,61%. La circa 53,84% dintre gravide a fost depistată o asociere a doi și mai mulți factori de infertilitate.

Circa 87% dintre gravide au suferit, înainte de sarcină, de infecții ale tractului reproductiv: *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *herpesul cytomegalovirus*. Dintre care s-a depistat o asociere concomitentă a 2 agenți microbieni în 85,45%, 3 agenți microbieni - 10,91% și doar în 3,64% cazuri s-a decelat un singur microorganism patogen. Toate femeile înainte de sarcină au primit tratament adecvat cu medicamente antibacteriene, antivirale, imunomodulatoare și au fost testate repetat cu rezultatul negativ al infecțiilor.

Gravidelor s-au efectuat ecografiile fetale în trimestrele I, II și III de sarcină, Doppler aa. uterine dextra și sinistra, aa. ombilicale.

Gravidelor cu iminență de întrerupere a sarcinii au fost testate la infecții prin metoda PRL, examen bacteriologic din canalul cervical.

Până la 12 s.a sarcinile survenite după FIV și TE erau la evidență în CNSRGM, apoi la medicii de familie și

obstetricieni-ginecologi la locul de trai, gravidele au fost periodic internate în IMSP ICȘDOSMC (583 gravide), în maternitatea SCM nr.1 din or. Chișinău (228 gravide) și în maternitățile din Republica Moldova (79 gravide) unde au și născut.

**Rezultate și discuți.** Evoluția complicată a sarcinilor induse prin FIV poate fi prognozată în baza genezei infertilității. Prematuritatea, la aceste gravide, frecvent este cauzată de o infecție genitală suportată care a dus la formarea procesului inflamator cronic, dereglări endocrine etc. Alte caracteristici ale gravidelor după FIV este vârsta mult mai mare și incidența înaltă a sarcinilor multiple [1, 14].

Efectuând analiza tratamentului pentru infertilitate prin FIV, am constatat că din 991 de sarcini induse, 418 (42,2 %) au fost duplex și 573 (57,8%) – monofetale. Este știut că astfel de sarcini sporesc riscul complicațiilor obstetricale. Incidența sarcinilor multiple după FIV variază, în funcție de surse, de la 16 la 43%, în populație fiind în medie de 1,1 - 1,2% din toate nașterile [12].

Gravidelor după FIV reprezintă grupul de risc în vederea prematurității, disgravidiilor tardive și insuficienței feto-placentare. Un rol important în aceste statistici dețin avorturile spontane, frecvența lor fiind de 17-30% [8, 9, 14]. Studiul efectuat de noi a demonstrat o incidență de 15,5% (154 sarcini) pierderi reproductivă în trimestrele I și II de sarcină. Incidența avorturilor spontane după FIV, conform cercetărilor efectuate de R. Isaksson (2002), a constituit 12-29% [6, 8, 9].

Dacă ne referim la specificul pierderilor reproductivă, constatăm că avorturile spontane în trimestrul I de sarcină s-au produs între 4-6 și 8-10 săptămâni de sarcină la 89 gravide (8,8%), sarcinile ectopice - 12 (1,21%), ceea ce a constituit 10,01%.

Pierderi reproductivă în trimestrul II de sarcină au fost înregistrate la 53 gravide, dintre care 35 duplex (la termenul de 17-19 săptămâni) și 18 monofetale (la termenul de 19 și 21 săptămâni). Cauza a fost bianța colului uterin (BCU) depistată târziu. De menționat că gravidele care au pierdut sarcina erau în evidența medicului de familie și ginecolog la locul de trai, dar nu au fost consultate după 12-14 săptămâni de sarcină nici o dată în secțiile specializate în prematuritate (vezi tab. 1).

Tabelul 1

### Structura pierderile reproductivă în trimestrele I și II de sarcină

Nr.	Cauza pierderilor reproductivă	Număr absolut	P±m %
1.	Total pierderi reproductivă în I și al II trimestru de sarcină	154	15,5±2,01
2.	Avort spontan în I tr. de sarcină	89	8,8±2,3
3.	Sarcini ectopice	12	1,2±0,1
4.	Avort spontan în trimestrul II de sarcină (total)	53	5,34±1,2
5.	Avort spontan în trimestrul II de sarcină - sarcini monofetale	18	1,81±0,3
6.	Avort spontan în trimestrul II de sarcină - sarcini duplex	35	3,53±1,01

BCU a fost depistată la 240 (24,31 %) gravide, dintre care la 164 (68,42%) cu duplex și 76 (31,52%) monofetale, fiind caracterizată prin manifestarea ei relativ mai târzie, decât la gravidele cu prematuritate în anamneză. Daniel Y. și colab. (2000), Савельева Г.М. și colab. (2003) au constatat o incidență de 25 – 70% a BCU în cazul sarcinilor induse prin FIV [3, 16, 18].

Numai la 24 gravide la termenul de 14-15 săptămâni a fost constatată BCU, 13 gravide cu sarcină monofetală și 11 duplex, care au avut în anamneză nașteri premature la 32-33 săptămâni.

La termenul de sarcină 17-19 săptămâni BCU care a necesitat corecție chirurgicală a fost depistată la 30 gravide (12,35%), dintre care 22 (74,8%) cu duplex și 8 (25,2%) monofetale. La 28-35 săptămâni de sarcină BCU a fost constatată la 133 gravide (55,4%), 84 fiind duplex și 49 monofetale.

În trimestrele II și III de sarcină disgravidiile tardive pezință una din cele mai frecvente complicații ale sarcinii induse prin FIV, constituind circa 32-64,5% [7, 19]. În studiul efectuat de noi s-au constatat disgravidiile tardive la 622 gravide (62,74%), dintre care edeme gravidare în 151 cazuri (24,34%), nefropatie – în 175 (28,21%), hipertensiune indusă de sarcină – în 64 (10,23%).

Insuficiența feto-placentară este una din cauzele hipoxiei și reținerii de creștere intrauterină a fătului în circa 14,2% și 19,3% cazuri respectiv [6, 15]. Noi împărtășim opinia autorilor sus-numiți că sarcinile induse prin FIV s-au complicat cu hipoxie intrauterină în 13,6% și retard fetal în 18,2%. Gravidelor în cauză li s-a indicat tratament cu antihipoxante și activatori ai metabolismului intracelular ce ameliorează fluxul placentar și scad hipoxia tisulară (vezi tab.2).

Tabelul 2

### Complicațiile sarcinilor în trimestrele II și III de sarcină

Nr.	Complicațiile sarcinilor	Număr absolut	P±m %
1.	Bianța colului uterin (total)	240	24,31±2,4
2.	Bianța colului uterin – sarcini duplex	164	68,42±7,8
3.	Bianța colului uterin – sarcini monofetale	76	31,52±3,6
4.	BCU care a necesitat corecție chirurgicală (total)	30	12,35±2,5
5.	BCU care a necesitat corecție chirurgicală – sarcini duplex	22	74,8±8,1
6.	BCU care a necesitat corecție chirurgicală – sarcini monofetale	8	25,2±2,8
7.	Disgravidiile tardive (total)	622	62,74±8,5
8.	Edeme gravidare	151	24,34±4,6
9.	Nefropatie	175	28,2±5,1
10.	Hipertensiune indusă de sarcină	64	10,23±2,4
11.	Hipoxia intrauterină a fătului	140	14,2±2,1
12.	reținerii de creștere intrauterină a fătului	191	19,3±4,1

Astfel, gravidelor după FIV este recomandabil de efectuat examenul Doppler aa. uterine pentru a evalua parametrii fluxului sangvin în sistemul mamă-placentă-făt la termenul de 16-19 săptămâni de gestație în vederea

prognozării insuficienței feto-placentare (IFP) și hipertensiunii induse de sarcină.

Nașteri au fost înregistrate la 837 (84,5%) din 991 gravide după tratamentul FIV și ET (vezi tab.3).

Tabelul 3

### Particularitățile nașterilor la gravidele după tratamentul FIV și ET

Nr.	Nașteri	Număr absolut	P±m %
1.	Nașteri (total)	837	84,5±12,4
2.	Nașteri premature (total)	148	17,68±3,8
3.	Nașteri premature duplex	140	94,59±12,9
4.	Nașteri premature monofetale	8	5,41±1,01
5.	Nașteri la termen	689	82,32±11,7
6.	Operații cezariene	569	67,98±7,9

Nașteri premature, la termenul de 31-36 săptămâni, au avut loc în 148 (17,68%) cazuri, 140 fiind duplex și 8 monofetale, nașteri la termen - 689 (82,32%). În studiul efectuat de Koivurova S. și colab. (2006) pe un lot de 702 sarcini induse prin FIV, din 3500 cicluri de stimulare, s-a constatat o incidență de nașteri premature de circa 22,1%[7]. Савельева Г.М. și colab. (2003) au raportat o incidență de 16,7 - 67% nașteri premature în cazul sarcinilor induse FIV.

Nașterea prin operația cezariană este determinată prin extragerea atentă a fătului. De aceea nașterea la gravidele după FIV este caracterizată printr-un procent mare de operații cezariene - 56-70% [6, 13]. Rezultatele studiului nostru corelează cu datele literaturii: noi am constatat o incidență a operațiilor cezariene de circa 67,98% cazuri. Cele mai frecvente indicații pentru operațiile cezariene au fost: dezlipirea placentei normal inserate, insuficiența placentară, ruperea prematură a pungii

amniotice, anomalia forțelor de contracție, anamneza ginecologică complicată, vârsta reproductivă înaintată a gravidelor (combinațiile nefavorabile a indicațiilor relative pentru operație cezariană), sarcina multiplă.

Indicatorul de bază al eficacității tratamentului FIV este "take home baby" - indice calculat ca raportul dintre numărul de născuți vii la numărul de embrioni implantați (63,3-84,8%) [1]. Conform studiului nostru, indicele „take home baby” a constituit 81,89%, fiind comparabil cu alte centre europene.

**Concluzii.** Astfel, rezultatele studiului efectuat au demonstrat că gravidele după FIV prezintă risc sporit în vederea prematurității, disgravidiilor tardive și insuficienței feto-placentare. S-a constatat un procent sporit de sarcini gemilare față de populație, adesea fiind înregistrate pierderi reproductive. Un număr semnificativ de grăvidе din acest grup necesită o monitorizare mai atentă și explică în mare măsură rata ridicată de operații cezariene. O conduită rațională cu continuitate între specialistul de reproducere și obstetrician, conform opiniei noastre, poate ameliora rezultatele finale ale tratamentului infertilității prin FIV și TE.

#### Bibliografie

1. **Assisted reproductive technology in Europe, 1999.** Results generated from European registers by ESHRE (prepared by K.G. Nygren and A. Nyboe Andersen). // Hum. Reprod. 2002. № 17. V. 12. P. 3260-3274.
2. **Bates G. W., Ginsburg E.** Early pregnancy loss in IVF is a positive predictor of subsequent IVF success. // Fertility and Sterility. 2002. V.77. P.337-341.
3. **Daniel Y., Ochshorn Y., Fait G., Geva E., Bar-Am A., Lessing J.** Analysis of 104 twin pregnancies conceived with assisted reproductive technologies and 193 spontaneously conceived twin pregnancies. // Fertil. Steril. 2000. V. 74. P. 683-689.
4. **Goddijn V., Leschot N.** Genetic aspects of miscarriage. // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology. 2000. V. 14. P.855-865.
5. **Goldman J.A., Ashkenazi J., Dicker D.** First trimester bleeding in clinical IVF pregnancies. // Hum Reprod. 2006. V.96. P.807—809.
6. **Isaksson R., Gissler M., Tiitinen A.** Obstetric outcome among women with unexplained infertility after IVF: a matched case — control study // Human Reproduction. 2002. Vol. 17. № 7. P. 1755-1761
7. **Koivurova S., Hartikainen A., Karinen L., Gissler M., Hemminki E., Martikainen H., Tuomivaara L., Jarvelin M.** The course of pregnancy and delivery and the use of maternal healthcare services after standard IVF in Northern Finland 1990.1995. // Hum. Reprod. 2002. №17. V.11. P. 2897-2903.
8. **Mastenbroek S, Twisk M, van Echten-Arends J. et al.** In vitro fertilization with preimplantation genetic screening. // N. Engl. J. Med. 2007. V.357. P. 9-17.
9. **Nagaishi M., Yamamoto T., Iinuma K. et al.** Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. // J. Obstet. Gynaecol. Res. 2004. V. 30. P.237-241.
10. **Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP.** Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. // Hum Reprod. 2002. V.17. P.446-451.
11. **Taylor M.J.O., Fisk N.M.** Multiple pregnancy. // Obstet. Gynecol. - 2000. -V.2. - P. 4—10.
12. **Willem Ombelet, Petra de Sutter, Josiane Vander Elst, Guy Martens** Multiple gestation and infertility treatment: registration, reflection and reaction — the Belgian project. // Human Reproduction. Update. 2005. Vol. 11(1). P. 3-14.
13. **Здановский В.М., Витязева И.И.** Течение и исход беременностей после лечения бесплодия методами вспомогательной репродукции (МВР). // Пробл репр. 2000. Т6. № 3. С. 55-56.
14. **Корсак В.С., Громько Ю.Л. Исакова Э.В.** Алгоритм ведения и исходы беременности, наступившие в результате вспомогательных репродуктивных технологий. // Пробл. репр. 2003. №3. С. 22-26.
15. **Перфильева Н.В.** Особенности течения и исхода беременности у женщин после применения ВРТ. // Тезисы XII Международной конференции Российской ассоциации репродукции человека, 2003).
16. **Савельева Г.М., Курцер М.А., Краснопольская К.В., Ероян Л.Х., ЭКО в лечении бесплодия.** Ведение беременности и родов. // Журнал акушерства и женских болезней. 2003. Т. LII. № 3. С. 9-13.
17. **Сидельникова В.М., Ходжаева З.С., Стрельченко М.Б., Минасян Л.С.** Особенности течения и тактика ведения беременности после ЭКО и ПЭ. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. // Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. - М: МИА. 2005. P.479—487.
18. **Стрельченко М.Б.** Особенности течения беременности после ЭКО и ПЭ: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М. 2002.
19. **Стрижаков А.Н., Здановский В.М., Мусев З.М., Коломнина Е.А., Витязева И. И.** Ведение беременности после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов: осложнения и их лечение. // Акушерство и гинекология. 2008. №2. С. 22-26.

Receptionat 05.08.2010

Victoria Sacară<sup>1,2</sup>, Aurelia Spătaru<sup>1</sup>, V. Burgoci<sup>1</sup>, S. Groppa<sup>1</sup>, Maria Duca<sup>2</sup>, V. Moșin<sup>1</sup>  
**ANALIZA EFECTULUI MODIFICATOR A GENEI NITRIC OXIDE SYNTASE ÎN PROCESELE MIOPATICE**

<sup>1</sup> - Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (director- prof. universitar, dr.hab.med. V. Moșin)

<sup>2</sup> - Universitatea Academiei de Științe a Moldovei (rector - prof. universitar, membru-corespondent M.Duca)

**SUMMARY**

**ANALYSIS OF MODIFYING ACTION OF NITRIC OXIDE SYNTHETASE GENE ON MYOPATHIC PROCESS**

**Keywords:** DMD/B- Duchenne/ Becker muscular dystrophy, eNOS- endothelial NO-synthase, SNP- single nucleotid polymorphysm, VNTR- variabil nucleotid terminal repeats

**Background** Recent molecular studies have shown clinical diversity with the same genetic defect of severe monogenic pathology (MDD/B) within a single/multiple families. Probably this may be result of the influence of other genes that are important potential genetic modifiers of phenotypic manifestations. The aim was to examine the effect of polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene, located in the 4a/4b VNTR (variable number of tandem repeats) minisatellit marker of eNOS in patients with DMD/B.. Study of genetic factors can predict the clinical course of myopathy process and create complex pharmaco-diagnostic chips.

**Material and methods.** The study was conducted on a sample of DNA patients with MDD/B in laboratory of Human Molecular Genetics. Were analyzed DNA of 121 patients with MDD/B and 50 of the control group

**Results:** As a result of research of eNOS gene allele's polymorphism, was revealed the frequency of allele 4a – 0.29 and allele 4b – 0.71, with quotient of heterozygosity is 0.45, respectively this polymorphism can be considered to be highly informative. The career of the intron- 4a/4b and 4b/4b polymorphism of the eNOS gene was associated with myopathy and increased risk of myocardial infarction Correlation analysis of genotype/phenotype has shown that various allelic variants of known gene can influence the severity of myopathy.

**Conclusions:** We found that this polymorphism is informative in a group of patients with MDD/B and can be combined with other polymorphisms, used in the development of pharmaco-diagnostic chip

**РЕЗЮМЕ**

**АНАЛИЗ МОДИФИЦИРУЮЩЕГО ВЛИЯНИЯ ГЕНА, КОДИРУЮЩЕГО СИНТЕЗ ОКСИДА АЗОТА НА МИОПАТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС**

В последние время молекулярные исследования показали клиническое разнообразие при одинаковом генетическом дефекте тяжелой моногенной патологии ( на примере МДД/Б) внутри одной/разных семей. Возможно, это связано с влиянием других генов, являющимися важными потенциальными генетическими модификаторами фенотипического проявления. Изучение генетических факторов позволит прогнозировать клиническое течение миопатия и создать комплекс фармако-диагностических чипов. Исследование было проведено на образцах ДНК больных с миопатией. Было проанализировано ДНК 121 пациентов с МДД/Б и 50 человек группы контроля. В результате исследования аллельного полиморфизма гена eNOS у больных МДД/Б была установлена частота аллеля 4a-0,29 и 4b-0,71, гетерозиготность данного полиморфизма составляет 0,45, соответственно данный полиморфизм можно считать высоко информативным.

**Introducere.** Miopatie – din greacă *mys*, *myos* – mușchi; *pathos*- suferință, durere. Sunt patologii neuromusculare, caracterizate printr-o evoluție progresivă a procesului primar-distrofic sau a celui secundar (denervant)- atrofic al mușchilor,acompaniate de slăbiciuni musculare și dereglări de mers. La miopatii se referă atât patologiiile neuromusculare ereditare cât și diferite sin-

droame neuromusculare în cazul multor patologii somatice sau neurologice.

Miopatiile, numite și miodistrofii sau distrofii musculare, sunt un grup de afecțiuni care se manifestă prin cuprinderea într-un proces patologic a miocitelor. Un grup eterogen de dereglări progresive ale mușchilor cu implicarea primară sau predominantă a musculaturii pelviene

sau a centurii scapulare fiind determinate genetic. Fiecare tip de distrofie musculară are caracteristici fenotipice aproape comune, însă caracteristici genetice unice.

Sunt maladii cu incidența relativ înaltă în Republica Moldova. În ultimii cincisprezece ani studiile au fost focusate pe expresia distrofinei (proteina musculară), mutațiile în gena distrodinei (responsabilă de apariția miodistrofiei Duchenne/ Becker DMD/B) și acțiunea ei asupra procesului miodistrofic. Miodistrofiile duc la modificări fiziologice, atingând latura emotivă a omului, îngrijirea cărora necesită un suport financiar considerabil. tratamentul administrat nu e eficace în toate cazurile. Cauza divergenței clinice nu este elucidată pe deplin. Pentru a face un prognostic despre evoluția clinică a DMD/B și tratament e necesar de efectuat un studiu aprofundat de precizare a factorilor patogenetici.

Efectuarea acestei lucrări permite studierea efectului modificador al gene eNOS propuse ca factor modificador

în cazul miopatiilor, de exemplu DMD/B. Studiile moleculare recente au demonstrat variabilitatea clinică inter-și intrafamiliară în dereglările genetice severe linkate cu dereglările miopatie menționând posibila importanța a altor factori genetici modifcatori în expresia fenotipică și rolul posibil al interacțiunilor proteice. Studiarea factorilor genetici va permite prognosticarea reală a evoluției clinice a miopatiilor prin crearea unui diagnostic complex (diagnosticul microarray).

În prezent se cunoaște că evoluția eficienței tratării patologiilor multifactoriale depinde de diagnosticarea corectă, pentru care se inițiază elaborarea unui chip microarray cu mai multe gene ce corespund unei patologii genetice.

Ipoteza lucrării este despre existența anumitor factori care participă în diferențierea fenotipica a miopatiilor. S-a propus ca această genă sa fie: eNOS.

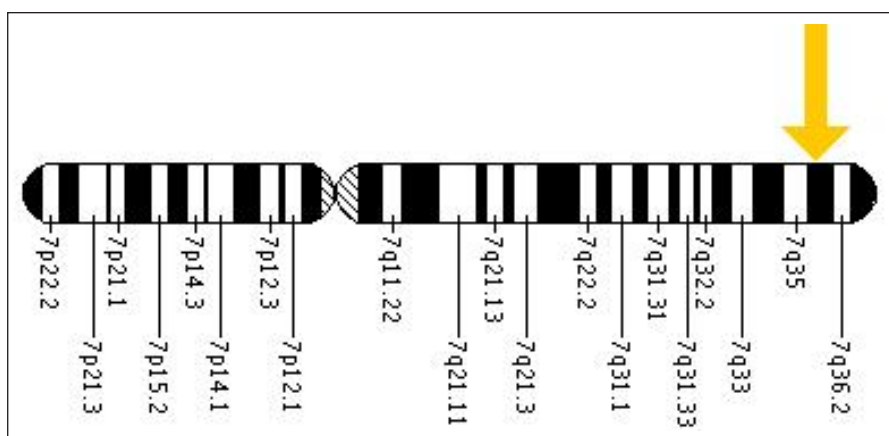


Figura 1. Reprezentarea schematică a genei eNOS. [1]

### Caracteristica moleculară a genei eNOS.

Localizarea citogenetică este 7q36 (fig. 1). Localizarea moleculară pe cromozomul 7 : perechi baze 150 688 146 - 150 711 675. Deci gena e NOS este situată pe brațul lung q în poziția 36. Mai precisă este localizarea moleculară.

Denumirea oficială a genei este - nitric oxide syntase 3. Simbolul oficial al genei este NOS 3.[1] Oxidul nitric (NO) este produs din L-arginină de către NO sintetază. NO are proprietăți vasodilatatoare astfel fiind esențial în reglarea presiunii sangvine. NO mai este implicat în controlul agregării trombocitare și reglarea contractilității musculare. Efectul NO cauzează relaxarea mușchilor netezi ai vaselor sangvine, ce are loc prin activarea guanilat ciclazei solubile [2]. Totodată se mărește conținutul cGMP, ce la rândul său duce la micșorarea conținutului intracelular de Ca<sup>2+</sup>. Toate aceste efecte sunt mediate de activarea guanilat-ciclazei care contribuie la creșterea nivelului de GMP ciclic în celulele-țintă. cGMP – guanozin monofosfat ciclic. În anii 60 ai sec. XX Goldberg a descoperit că în unele țesuturi cGMP are rol de transmițător de semnale.

NOS constitutivă neuronală și endotelială sunt co-

dificate de gena NOS1 și respectiv NOS3. Acestea sunt sintetizate în creier, endoteliul vascular, neutrofile și necesită ioni de calciu pentru activitatea lor. NO sintetaza inductibilă este codificată de gena NOS3, se sintetizează în macrofagi și celulele endoteliale și nu este dependentă de ionii de calciu. Toate acestea constituie o familie de gene localizate în diferiți cromozomi și care se realizează în diferite linii celulare. NO endotelial induce relaxarea rețelei trabeculelor și a mușchilor ciliari [3]

Peroxizii și radicalii liberi de oxigen produși în hiperglicemie și stresul oxidativ reduc semnificativ concentrația de NO la pacienții cu diabet zaharat, provocând astfel complicații vasculare și arteroscleroză. Într-un studiu a unei populații de ruși s-a stabilit că markerul Glu298-Asp nu se asociază cu nefropatia diabetică la pacienții cu diabet zaharat tip I. Dar totuși această complicație se asociază cu polimorfismul 4a/4b al genei eNOS. Astfel, se poate de afirmat că gena NOS determină predispoziția genetică pentru polineuropatia diabetică la pacienții cu diabet zaharat tip I [4].

NO inhibă respirația mitocondrială. Acțiunea NO are loc prin inhibarea 1 (NADH ubichinon oxidoreductaza) și 2 (succinat ubichinon oxidoreductaza) a complexelor

lanțului transportator de electroni în mitocondrii, ce duce la micșorarea sintezei intercelulare a macroergilor\*35 \*. Macroergii sunt surse universale de energie în celulă, inclusiv în cea musculară, și reprezintă o energie liberă a legăturii macroergice a lanțului de fosfor a APT, care este eliberată în timpul hidrolizei ATP până la ADP și AMP și fosfor neorganic [5]. Însă ATP-ul din mușchi este suficient pentru menținerea lucrului muscular nu mai mult de 0,5 secunde și din acest motiv în timpul lucrului muscular este utilizată toată energia ATP care la moment se sintetizează în celulă, în plus preluându-se toată energia existentă în alți macroergi ai celulei.[6]

Este stabilit faptul ca eNOS este implicată în procesele metabolice din mușchi [7]. (Fig. 2)

**Scopul:** Evaluarea rolului polimorfismului VNTR al genei sintezei endoteliale de oxid nitric (eNOS) în procesele miopatie.

**Materiale și metode.** Lucrarea a fost efectuată în Centru Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală, în laboratorul molecular.

Cercetarea s-a realizat pe monstrele de ADN ale bolnavilor cu miopatii, extrase din leucocitele sângelui periferic. A fost analizat ADN-ul a 121 persoane cu MDD/B și 50 persoane ce constituiau grupul control. Pacienții au fost selectați din registrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și genetică medicală.

Pacienții au fost selectați prin metoda clinico-genealogică (EMG, CCG, examinarea neurologică) și metodele molecular genetice.

PCR-ul s-a efectuat în 25  $\mu$ l soluție de reacție cu compoziția : 1xtampon de reacție (67 mM Tris-HCl (pH8.8), 16,6 mM(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,01% Twin-20), 0,25  $\mu$ Mde fiecare primer, 200  $\mu$ M de fiecare dezoxinucleozidtrifosfat

(Promega), 1 unitate de ADN-polimerază termostabilă Biotag (Crimson). Concentrația MgCl<sub>2</sub> în 1xtampon de reacție și temperatura se alegea individual.

În fiecare eppendorf s-a adăugat câte 2 picături de ulei mineral (Sigma) și câte 1-2  $\mu$ l ADN genomic, după care s-a efectuat PCR-ul cu următorii parametri: 94°C-3 min, 35 cicluri: 94°C – 1 min., 60°C – 1 min., 72°C- 1 min., 68°C – 6 min.

Sucesiunile primerilor utilizate au fost alese în baza succesiunii nucleotidice a fragmentelor de ADN utilizate, date care se păstrează în baza de date Gene Bank și în articol [9].

Analiza polimorfismului secvențelor minisatelit din intronul 4 al genei NOS3 s-a efectuat în gel de poliacrilamidă de 7,5%. Electroforeza se efectua 3-5 ore la 240 – 260V temperatura camerei, în calitate de markeri moleculari s-a folosit fagul Leambda, fermentată cu endonucleaza Pst 1. Ulterior gelul s-a colorat în soluție de etidium bromid (0,1  $\mu$ g/ml în 1x TBE) în decurs de 10 minute, apoi se spăla cu apă după care se vizualiza la lumina UV.

**Rezultate și discuții.** Scopul studiului a fost examinarea rolului polimorfismului genei sintezei endoteliale de oxid nitric (eNOS), localizate pe markerul polimorf minisatelit eNOS-4a/4b VNTR (variable number of tandem repeats) la pacienții cu miodistrofie. Portajul de alelele intron-4a/4b și 4b/4b VNTR ale eNOS s-a asociat cu sporirea procesului miopatic determinat la rindul sau de factori genetici înlănțuiți cu boala (genele ce determină apariția miopatiilor).

La ora actuală este cunoscut că endoteliul reglează tonusul vascular prin eliberare de factori vasodilatatori sau vasoconstrictori și modulează activitatea contractilă

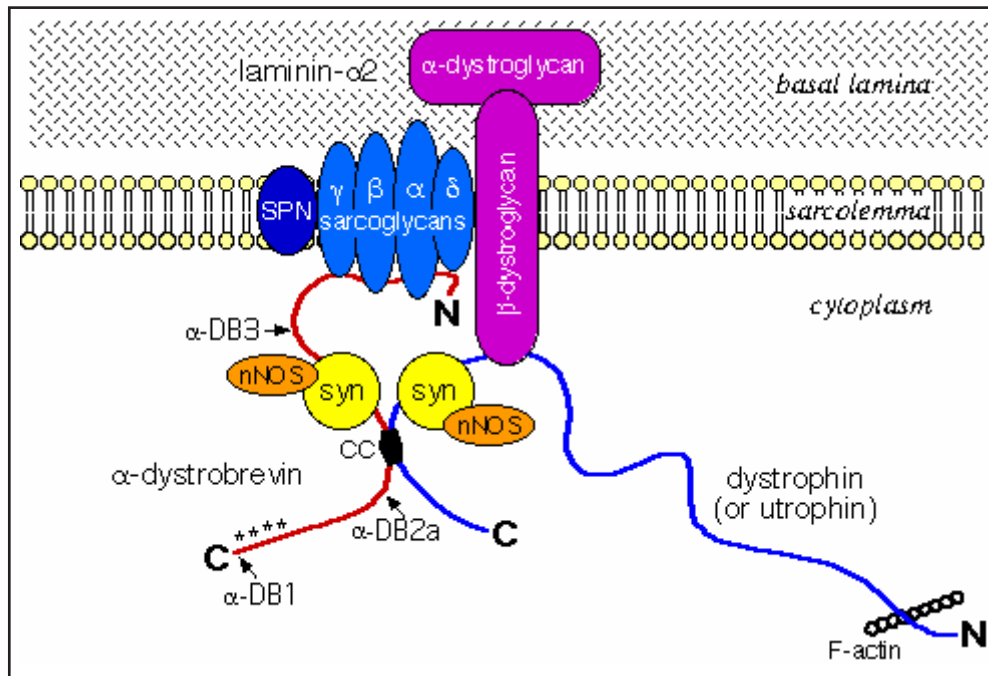


Figura 1. Reprezentarea schematică a proteinelor din sarcolemă, sarcomer, citozol și nucleii implicați în procesul de degenerare musculară în patologiile neuromusculare.[8]

a celulelor netede musculare. Oxidul de azot este vasodilatatorul de bază, care este sintetizat de endoteliul vascular, contracarând vasoconstricția de origine neuronală, endocrină sau locală. În endoteliu NO este sintetizat de izoforma eNOS, care este codată de gena cu 26 exoni de pe cromozomul 7q35-36 [10]. În intronul 4 al genei NOS3 se găsește polimorfismul 4a/4b, care conține patru sau cinci repetări de 27 pb (numite a și b, respectiv). Acest polimorfism se asociază cu concentrații diferite de NO în plasmă [11]. Genotipul după alela rară A determină un nivel mai crescut de NO bazal, decât la reprezentanții genotipului după alela b.

Repetițiile din 27 pb în intronul 4 al eNOS pot fi atribuite la unul dintre mecanismele de reglare a genei Nos la nivel posttranscripțional. Zhang et al [12] a descoperit existența biologică a unui microRNA derivat din secvența repetitivă în intronul 4 a eNOS. Transfecția unui microRNA de 27pb în celulele endoteliale aortice umane micșorează rata de transcripție a Enos cu 63%. Mecanismul de silențiere genică de microRNA intronic pare să fie diferent de small interfering RNA clasic exonic. Este ipotetizat că secvența repetitivă de 27pb în intronul 4 al eNOS poate fi o sursă pentru microRNA endogen ce funcționează ca un reglator feedback al expresiei eNOS.

Evidențiind aceste date, s-a inițiat studiul genei eNOS ca un posibil factor ce ar influența neobligatoriu patogeneza miopatiilor.

Se cunoaște că prezența unei cantități excesive a NO în celule blochează LTR, ceea ce blochează respirația mitocondrială, ducând la diminuarea nivelului de ATP din celule. Procesele de activitate musculară sunt datorate energiei ATP sintetizate în urma proceselor de respirație. Acest fapt ar explica slăbiciunile prezente în mușchii pacienților cu miodistrofie (asociate sau nu cu markerii genetici cunoscuți). Al doilea fapt care ne determină să studiem gena NOS ar fi activarea guanilatciclazei de către NO. Iarși nivelul sporit de NO activează guanilatciclaza ceea ce duce la sinteza în masă a cGMP sursă de energie celulară, dar care mai are și funcția de promovare a celulei prin etapele ciclului celular.

Astfel, energia celulară este în scădere, celulele nu sunt stopate din ciclul celular de către cATP, cGMP este în creștere excesivă și celulele au cale sporită prin ciclul celular și spre procesul de hipertrofiere asociată sau nu cu markerii genetici cunoscuți implicați în procesul de patogeneza a miodistrofiei.

Prin metoda de polimerizare în lanț s-a cercetat și s-a identificat genotipul la 121 pacienți cu miodistrofie MDD.

În electroforeogramă (fig.3) sunt prezentate 3 genotipuri posibile după polimorfismul repetițiilor minisatelit (VNTR) din intronul 4 al genei eNOS.

Numărul 6 este genotipul homozigot după alela A a genei NOS după numărul de repetiții minisatelit, adică 4 repetiții VNTR a câte 27 p.b. Ampliconul este reprezentat printr-o secvență de 393 perechi de baze azotate ce condiționează un nivel de nitrați și nitriți sanguini cu 25% mai mare, care este direct dependent de sinteza NO

în endoteliul vascular [13].

Numărul 1 este genotipul homozigot după alela B a genei NOS după numărul de repetiții minisatelit, adică 5 repetiții VNTR a câte 27 p.b. Ampliconul este reprezentat printr-o secvență de 420 perechi de baze azotate.

Numărul 2 demonstrează genotipul heterozigot după numărul de repetiții minisatelit, reprezentat de două secvențe a câte 393 și respectiv 420 p.b.

În scopul analizei polimorfismului alelic după intronul 4 în populația Republicii Moldova și pentru analiza eficacității utilizării acestui polimorfism în microarray analiza miodistrofiilor a fost efectuată analiza incidențelor alelelor A și B și genotipurilor la bolnavii cu MDD (tab. 1, 2).

*Tabelul 1.*

#### **Incidența alelelor genei eNOS după intronul 4**

Intronul 4	Alelele	
	A	B
Numărul depistat	70	172
%	28,9	71,1
Frecvența alelelor	0,29	0,71
$X^2$	25,05	

În urma studiului efectuat putem evidenția valoarea  $X^2 = 25,05$  care arată o veridicitate statistică cu o eroare mai mică de 0,001,  $p < 0,001$ , care este un argument că gena eNOS este un factor genetic modificador în procesul de miopatogeneza și permite includerea acestei gene în complexul de gene și factori modificali pentru prognosticarea miopatiilor prin metoda MicroArray.

În urma efectuării PCR s-au obținut următoarele date referitor la incidența polimorfismului genei NOS la bolnavii cu MDD-B. Frecvența genotipului asociat cu creșterea nivelului de NO bazal în celule, AA s-a identificat cu o frecvență de 0,08, pe lângă genotipul homozigot după alela B cu o frecvență de 0,5 și respectiv genotipul heterozigot care ocupă o poziție intermediară cu o frecvență de 0,42. (tab. 2)

*Tabelul 2*

#### **Rezultatele incidenței genotipurilor**

Frecvența	Genotip		
	AA	AB	BB
	0,08	0,42	0,5

Estimarea frecvenței genotipului homozigot după alela A și heterozigot la pacienții cu miopatie în procente arată următoarele: din 121 pacienți cercetați, 16,53 % sunt posesori ai genotipului homozigot după alela rară A, la 24,79 % s-a identificat genotipul heterozigot A/B și 58,68 % dintre pacienți sunt purtători ai genotipului frecvent B/B (Fig. 4)

*Caracteristica incidenței alelelor în eșantionul analizat*

În scopul determinării incidenței alelelor genei eNOS



după polimorfismul repetițiilor minisatelit din intronul 4, au fost cercetate 121 persoane neînrudite ce prezentau particularități de miodistrofie și 50 persoane ce nu prezentau particularități de miodistrofie. Incidența genotipu-

rilor și alelelor la 121 pacienți cu miodistrofie MDD și 50 persoane ce nu prezentau particularități de miodistrofie a fost calculată după formula lui Hardy-Weinberg. S-a constatat următoarea frecvență:

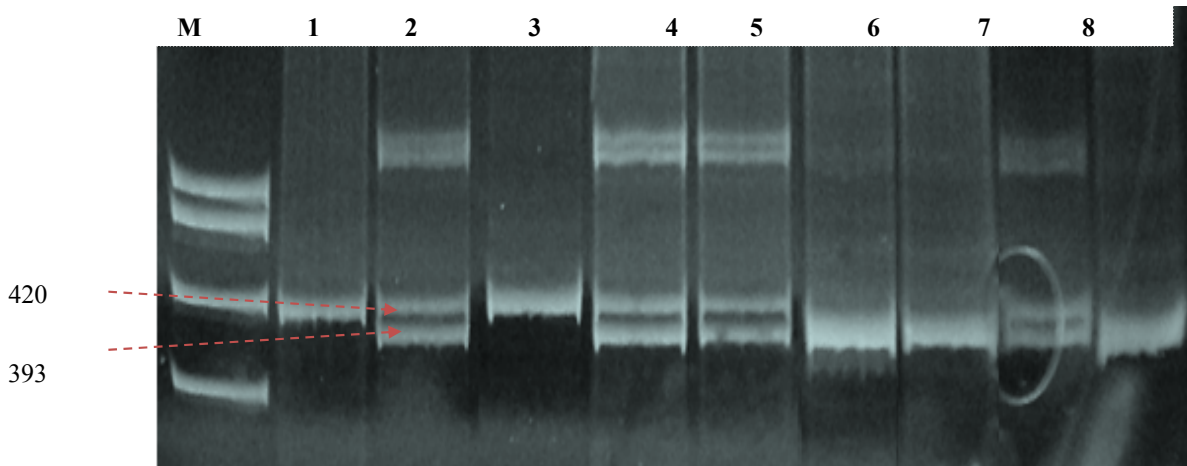


Figura 3. Electroforiograma amplificării intronului 4 al genei eNOS cu primerii corespunzători.

Tabelul 3

#### Incidența genotipurilor

Genotip	Control	MDD
4a4a	0,05	0,08
4b4b	0,61	0,5
4a4b	0,34	0,42

Tabelul 4

#### Frecvența alelelor

Alela	Control	MDD
A	0,22	0,29
B	0,78	0,71

Analizând datele din tabelele 3 și 4, observăm o diferență între frecvența alelelor și genotipurilor la grupul control și eșantionul reprezentat de pacienții cu miopatie. Este evidentă frecvența ridicată a alelei rare A a genei eNOS, și o incidență mai ridicată a genotipului heterozigot la pacienții cu miodistrofie. Se demonstrează ipoteza ca alela A, care duce la un nivel ridicat de NO bazal în celulă, indicator în defavoarea celulei în cantități mari în celulele musculare care au deja un metabolism modificat înlănțuit cu genele declanșatoare ale miopatiilor, se întâlnește mai des de circa două ori mai des ca alela B considerat ca mai mult favorabil în cazul miopatiilor.

După cum se știe oxidul de azot difundează în mușchi și provoacă în ei activarea guanilat ciclazei, proteinazei G și a substratului ei proteinfosfataza. Această enzimă

defosforilează o unitate pompelor membranare de K+Ca, ceea ce duce la o permeabilitate crescută de K prin membrana citoplasmică a miocitelor. Ca rezultat al acestor modificări, provocate de hiperpolarizarea membranelor, scade permeabilitatea pompelor de calciu și scade nivelul de Ca<sup>2+</sup> în celulă. Aceasta, la rândul său, duce la relaxarea miofibrilelor ce are ca urmare scăderea tonusului muscular [14].

Conform acestor date, incidența mai înaltă a alelei rare A și a genotipului heterozigot AB permite caracterizarea genei eNOS ca un factor genetic ce participă în miopatogenează. Conform datelor, alela A determinată de 4 repetiții VNTR care la rândul lor prezintă 4 microRNA ce participă la reglarea nivelului de funcționalitate a genei ce răspunde de sinteza enzimei NO-sintetazei. Deci prezența alelei A determină un nivel cu 25% mai ridicat de nitriți și nitrați în sânge, ceea ce este legat direct de nivelul de NO bazal în celulă. Ca rezultat la persoanele ce poartă alela A nivelul de Ca în celulă se restabilește mai greu, deoarece, în mod normal NO prin activarea guanilat ciclazei duce la creșterea permeabilității ionilor de K și scăderea nivelului de calciu. În cazul normei prezentate de alela A a genei eNOS, în care nivelul de NO este aproximativ de 2 ori mai ridicat ca în cazul genotipului homozigot după alela b, heterozigoții ocupând o poziție intermediară, restabilirea nivelului ionilor de calciu în celulă este mai dificilă, fapt ce provoacă o relaxare sau slăbiciune musculară. [15]

#### Corelarea genotip – fenotip la pacienții cu miopatie

Corelând genotipul-fenotipul pacienților cu MDD se poate evidenția că pacienții cu MDD homozigoți după alela B a genei eNOS prezintă particularități fenotipice agreabile în ceea ce ține de patologia MDD, adică mușchii acestor pacienți prezintă procese miopatice relativ mai reduse, la pacienții cu MDD heterozigoți A/B a ge-

nei eNOS prezintă procese miopatiche mai grave ca în cazul pacienților B/B, dar vizibil mai reduse ca la pacienții MDD homozigoți recesivi după alela A/A a genei NOS. Se evidențiază interlegătura acestor gene cu etiopatogeneza miopatiilor.

Ca rezultat al acestor cercetări devine logică administrarea preparatelor de Ca pacienților cu genotipul homozigot după alela A și cu genotipul heterozigot.

Se ilustrează astfel faptul că miopatiile sunt de tip ereditar, pot avea ca factor polimorfismul genei NOS cu un aport în apariția proceselor miopatiche ce sporesc etiopatogeneza miopatiilor, prin acțiunile importante ale produsului său în organism, așa ca sinteza macroergilor, care sunt principalele surse de energie celulară, împiedicarea eliminării noradrenalinei din terminațiile neuronilor, scăderea nivelului de calciu în celule și mărirea concentrației de cGMP, ceea ce duce la relaxarea celulară.

#### Concluzii.

1. În urma analizei polimorfismului alelelor NOS s-au estimat următoarele:

- Frecvența mare la pacienții cu DMD/B a alelei A- 0,29; alelei B -0,71
- Gradul de heterozitate atinge valoarea de 0,45 la bolnavi, ceea ce permite atribuirea locusului studiat la un locus înalt polimorf

2. S-a demonstrat frecvența statistic veridică a haplotipurilor AA, AB, BB și că genotipul AA la pacienții cu miopatie este statistic veridic de circa 2 ori mai frecvent ca în grupul control, și genotipul heterozigot arată o frecvență mai înaltă la persoanele cu MDD-B.

3. Corelația analizei fenotip-genotip demonstrează că variantele alelice ale genelor studiate influențează diferit asupra etiopatogenezei miopatiilor în funcție de forma alelică determinată de polimorfismul respectiv.

5. S-a constatat că gena eNOS este informativă pentru studiul miopatiilor și poate fi inclusă în setul diagnosticului microarray deopotrivă cu alte gene implicate în miopatogeneza.

#### Bibliografie

1. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene=nos3>

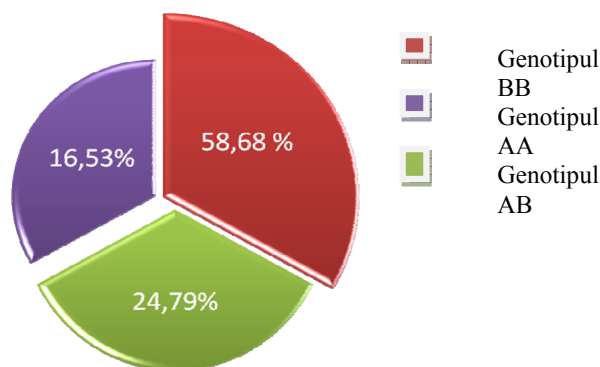


Fig. 4 Reprezentarea schematică a incidenței polimorfismului eNOS

2. **Stone, J.R., and Marietta, M.A.** The ferrous heme of soluble guanylate cyclase: Formation of hexacoordinate complexes with carbon monoxide and nitroso-methane. *Biochemistry*, 34, 1995, p. 16397-16403

3. **Wiederholt M, Sturm A, Lepple-Wienhues A.** Relaxation of trabecular meshwork and ciliary muscle by release of nitric oxide. // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* , 35(5), 1994, p. 2515-2520.

4. **Ischiropoulos H, Zhu L, Beckman JS.** Peroxynitrite formation from macrophage-derived nitric oxide. // *Arch Biochem Biophys*, 298, 1992, p. 446-451.

5. **Vainzof M., Zatz M.** Protein defects in neuromuscular diseases. // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36, 2003, p. 543-555.

6. **Feron O, Belhassen L, Kobzik L, Smith TW, Kelly RA, Michel T.** Endothelial nitric oxide synthase targeting to caveolae. // *J Biol Chem*, 271, 1996, p. 22810-22814.

7. **Daniel E. Micele, Kevin P. Campbell** Dystrophin-Glycoprotein Complex Post-translational Processing and Dystroglycan Function. // *JBC Papers in Press*, Jan.29,2003, DOI 10.1074/jbc.R200031200.

8. **Rebecca E. Enigk and Margaret M. Maimone** CELLULAR AND MOLECULAR PROPERTIES OF ALPHA-DYSTROBREVIN IN SKELETAL MUSCLE [Frontiers in Bioscience 6, January 1, 2001], d 53-64

9. **Clemens Tempfer, Gertrud Unfried, Robert Zeillinger, Lucas Heffler, Fritz Nager, Johannes C. Hutter.** Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage. *Human Reproduction* , 2000, Vol.16, N8, p.1644-1647.

10. **Juan P. Casas, Gianpiero L. Cavalleri, Leonelo E. Bautista, Liam Smeeth, Steve E. Humphries and Aroon D. Hingorani** Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and Cardiovascular Disease: // *A HuGE Review American Journal of Epidemiology*, 164(10): 2006, p. 921-935.

11. **Yoon Y, Song J, Hong SH, et al.** Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. // *Clin Chem* 2000, 46, 1626-30.

12. **Zhang MX, Ou H, Shen YH, Wang J, Coselli J, and Wang XL.** Regulation of endothelial nitric oxide synthase by small RNA. // *Proc Natl Acad Sci USA*, 102, 2005, p.16967-16972,.

13. **Wink D, Kasprzak K, Maragos C, Elespuru R, Misra M, Dunams T, Cebula T, Koch W, Andrews A, Allen J, Keefer L.** DNA deaminating ability and genotoxicity of nitric oxide and its progenitors. // *Science*, 254, 1991, p.1001-1003.

14. **Harnpl K, Huang J.M., Weir E.K, Archer S.L.** // *Physiol. Rev.* 44, 1995, p. 39-45.

15. **Schmidt H.H.H.W., Walter U.** // *Cell.* 78, 1994, p. 919-925.

Recepționat 21.07.2010

V. Petrovici<sup>1,2</sup>, V. Babuci<sup>1</sup>, Ș. Samciuc<sup>2</sup>, Ecaterina Nedbailo<sup>2</sup>, Olga Tcacenco<sup>2</sup>  
**EVALUAREA MORFOLOGICĂ A VITALITĂȚII ELEMENTELOR GERMINATIVE  
ȘI A ACȚIUNII SCOLICIDALE A UNOR AGENȚI FARMACEUTICI ȘI BIOLOGICI  
IN VITRO ASUPRA METACISTODULUI ÎN HIDATIDOZA HEPATICĂ LA COPII**

<sup>1</sup>-Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Catedra Morfopatologie., Laboratorul științific „Infecții chirurgicale la copii”,

<sup>2</sup>- Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Sănătății Mamei și Copilului  
Secția Anatomie Patologică Centralizată profil pediatric, obstetrico-ginecologic

SUMARY

MORPHOLOGICAL EVALUATION OF THE GERMINATIVE ELEMENTS VITALITY AND OF PHARMACEUTICAL REMEDIES WITH SCOLICID EFFECT TESTED IN VITRO ON METACISTOD IN THE LIVER HIDATIDOZA AT CHILDREN

**Key words:** liver echinococcosis, scoloid chimeoterapeutical effect tested in vitro

**Abstract:** *Our study estimates comparative testing “in vitro” of the parasites viability and scoloidale effect of the pharmaceutical agents, that were used during surgical intervention and interaction of the metacistod with micotico-bacterial co infection.*

**Material and metohods:** *Our study is based on 20 children of different ages. We intended to study the vitality of the hidatic cysts, obtained during surgical interventions by puncting parazital formations without introduction of the pharmaceutical agents. For testing we used: sol.betadin 10%, silver nitrate (AgNO<sub>3</sub>) 2%, mebendazol-100 mg, ivermectol - 6 mgl, praziquantel- 600m.l as agents of co infection has been used micotico-bacterial native cultures (candida+e. coli).*

**Results:** *The results of our study showed the hight viability of the germinative elements of the hidatic metacistod at the fertility stage; the presentation of the first larval stage -oncosfera (hexacantul) that indicates on the existence of some parazitar perpetuating forms in the macroorganism. Our research was realized in vitro, with pharmaceutical remedies which have exposed some concepts of pharmaceutical remedies with scoloid effect that was used during surgical interventions for inactivation of the metacistod. Thus, one of the most effective scolicide are: silver nitrate 2% with 100 % effect during the first 5 minutes and betadin- 10 with an accessible effect after 30 minutes, maximal after 6-12 hours. The scoloid effect of mebendazol, ivermectol and Praziquantel, was maximum 23-41%, during the first 24 hours. Among them ivermectol showed the best result. Micotico-bacterial agents used, have revealed scoloid action, after an exhibition of 6-8 hours. It shows the antagonistic relationships between microorganisms.*

**Conclusion:** *Overall, hidatidoza is very resistant infection, it cause variations of reproductive elements. Silver nitrate may be used as scoloid substance, Ivermectol, praziquantel, may be useful in the aftersurgical period.*

РЕЗЮМЕ

**МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЖИЗНЕСПОСОБНОСТИ ПАРАЗИТАРНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ И  
СКОЛИЦИДНОГО ЭФФЕКТА НЕКОТОРЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ АГЕНТОВ  
„ IN VITRO” ПРИ ЭХИНОКОККОЗЕ ПЕЧЕНИ У ДЕТЕЙ**

*В данной работе представлены результаты проведенного экспериментального исследования и сравнительной морфологической оценке сколицидного эффекта некоторых фармацевтических антипаразитарных препаратов и биологически агентов „ in vitro” на паразитарных элементах при эхинококкозе печени у детей.*

**Actualitate.** Chistul hidatic hepatic – hidatidoza chistică hepatică, este determinată de metacistodele echinococoziei, stadiul larvar al parazitului *Echinococcus granulosus* în localizare intrahepatică. În activitatea sa vitală, una din cele mai severe manifestări a metacistodului este cea de fertilitate, manifestă prin modulul de perpetuare și remultiplicare agresivă caracterizată de neoformarea diferitelor forme (elemente) germinative, fiind un risc considerabil al recidivelor și complicațiilor

precoce postoperatorii ale afecțiunii în cauză. Instilațiile intraoperatorii ale chistului hidatic hepatic, inclusiv de diversă localizare, reprezintă un moment important în diverse tehnici operatorii și are ca scop preîntâmpinarea contaminării și dezvoltarea recidivelor bolii, a căror rată oscilează între 22,3-31,3% [6, 10, 23]. În ultimii ani o atenție deosebită se acordă substanțelor scolicide în caz de utilizare a tehnicii PAIR (Puncțion-Aspirațion-Injecțion-Respirațion) de tratament a chistului hidatic [14].

Evaluarea comparativă a diferitelor preparate cu efect scoloid întreprinsă de-a lungul anilor de un șir de autori a permis de a constata că până în prezent nu există un scoloid ideal, rata eficacității diferitelor remedii utilizate fiind pusă în discuție (tab. 1). La problema dată de asemenea există diverse comunicări asupra testării remediilor scoloidale *in vitro*, printre care se indică și o eficacitate scoloidă majoră *in vitro* a curentului electric [8] și a timolului [9].

Cu toate acestea, deseori eficacitatea scoloidă a majorității preparatelor testate experimental este umbrită de riscul major de dezvoltare a unor reacții adverse. De exemplu, dezavantajul utilizării *cevimidei* este instalarea acidozei metabolice și methemoglobinemiei [1, 18], iar soluția hipertonică poate fi cauza hipernatriemiei cu dezvoltarea ulterioară a unor stări patologice neurologice grave [2]. Este necesar de ținut cont și de acțiunea agentului scoloid asupra parenchimului hepatic. Unele din aceste preparate (alcooolul, formolul, soluțiile hipertonicе) pot dezvolta complicații hepatobiliare severe (de exemplu colangita sclerotică) [19, 20]. În literatura de specialitate există puține studii care au pus în discuție eficacitatea ivermectolului și praziquantelului în calitate de agent scoloid în hidatidoză, rezultatele obținute de diferiți autori fiind contradictorii [5, 7, 16]. Astfel, persistarea diverselor aspecte contradictorii asupra manevrelor și eficacității remediilor scoloidale aplicate intraoperator

întru inactivarea metacistodului, impun necesitatea de a aborda și căuta noi soluții și remedii cu acțiune scoloidă, cu mai puține reacții adverse asupra organului afectat, macroorganismului, mai cu seamă a perioadei copilului, fapt ce ne-a permis să abordăm acest subiect de cercetare experimentală *in vitro* în cadrul studiului la problema hidatidozei hepatice la copii.

**Scopul studiului** vizează evaluarea particularităților morfologice ale vitalității elementelor germinative și acțiunii scoloidale prin testare *in vitro* a ivermectolului, praziquantelului și membezolului în comparație cu nitratul de argint și betadina, ca tentativă de inactivare intraoperatorie a metacistodului hidatic, estimarea interacțiunii unor agenți biologici micotico-bacterieni cu elementele parazitare.

**Obiective ale cercetării.** În atingerea scopului trasat, cercetarea aplicată a urmat realizarea următoarelor obiective specifice:

- ✓ Caracteristica populației și viabilității elementelor germinative ale metacistodului fertil în hidatidoză chistică hepatică primară *in vitro*, indentificate în cadrul examenului histopatologic la microscopia în lumină (ML);
- ✓ Elaborarea/implementarea metodei de testare și expres-diagnostic *in vitro* a viabilității, inactivației și mortificării elementelor germinative în culturi parazitare ale metacistodelor echinococoziei;

Tabelul 1

**Eficacitatea diverselor remedii cu efect scoloid publicate în literatură**

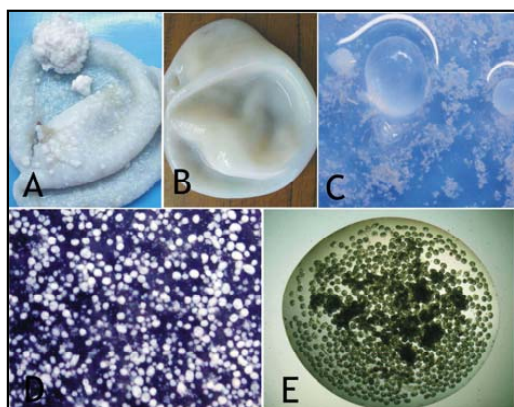
Autorii	Anii	Agentul scoloid utilizat	Timpul de expoziție	Eficacitate
Frayha G. <i>et al.</i>	1981	Cetrimide 0.5%-1%	(10 min)	100%
Besim H. <i>et al.</i>	1989	NaCl 20%	(15 min)	100%
		Alcool etilic 95%	(15 min)	100%
		Polyvinyl pirrolidone iodine 10%	(15 min)	100%
		H2O2 3%	(15 min)	100%
Erzurumlu K. <i>et al.</i>	1998	Albendazole sulfoxide 20 µg/mL		5%
		Albendazole sulfoxide 50 µg/mL		50%
		Albendazole sulfoxide 100 µg/mL		100%
Kayaalp C. <i>et al.</i>	2001	NaCl 10%-30%	(3- 6-75 min)	100%
Sonişik M. <i>et al.</i>	2002	NaCl 10%-30%	(3- 6-75 min)	100%
Caglar R. <i>et al.</i>	2008	Nitrat de argint 20%	(20 min)	100%
		Dextroză 50%	(30 min)	100%
		NaCl 20%	(45 min)	100%
		Mannitol 20%	(45 min)	100%
Adas G. <i>et al</i>	2009	NaCl 20%	(5 min)	98,2%
		NaCl 20%	(10 min)	99,5%
		H2O2 4%	(5 min)	90,3%
		H2O2 4%	(10 min)	95,7%
		Cetrimide	(5 min)	86,9%
		Cetrimide	(10 min)	92,6%
		Albendazole Sulfone	(5 min)	97,3%
		Albendazole Sulfone	(10 min)	98,6%
		Albendazole Sulfoxide	(5 min)	98,4%
Albendazole Sulfoxide	(10 min)	99,5%		

✓ Evaluarea comparativă a acțiunii scolicide *in vitro* a remediilor parafarmaceutice - *nitratului de argint*, *betadinei* și preparatelor medicamentoase utilizate în chimioterapia hidatidozei - *mebendazol*, *ivermectol*, *praziquantel* la ML;

✓ Evaluarea comparativă a interacțiunii *in vitro* a elementelor parazitare fertile ale metacistodului cu agenții biologici viabili micotico-bacterieni.

**Material și metode. Caracteristica materialului:** În realizarea studiului dat, material a servit conținutul chistului hidatic hepatic obținut intraoperator prin puncția formațiunilor parazitare chistice neinstilate cu agenți parazitici de la 20 copii de diferită vârstă (2-18 ani) cu diagnosticul de hidatidoză hepatică primară. În calitate de agenți scolicedali au fost utilizate remedii farmaceutice (*sol. Betadină-10%* și *sol. nitratului de argint-2%*), preparate medicamentoase utilizate în chimioterapia hidatidozei (*mebendazol-100 mg*, *ivermectol-6 mg*, *praziquantel-600 mg*) și agenți biologici (*cultură nativă micotico-bacteriană*). Metodologia farmaceutică a soluțiilor, remediilor medicamentoase antiparazitare a fost realizată conform protocolului standard al farmacoterapiei la baza secției de farmaceutică și a agenților biologici micotico-bacterieni prin cultivare pe medii speciale preparate în Laboratorul de Bacteriologie al IMSP ICȘDOSMȘIC.

**Caracteristica metodologiei experimentale:** Materialul biologic nativ parazitărilor colectat sub formă de fluid din chisturile în stadiul de fertilitate (fig. 1a,b), timp de 30 minute s-a stocat în condiții sterile, aseptice. După sedimentarea elementelor fertile s-a extras 1/3 din surplusul de fluid. Concentratele de culturi parazitare (chisturi fiice, capsule proligere, protoscoliciși, segmente de capsulă proliogeră) și fluidul restant (ca mediu al elementelor fertile) preventiv au fost supuse examinărilor de macro (fig. 1c,d) și microscopie în picături pe lamă cu înregistrare la camera video fără utilizarea coloranților (fig. 1, e.). Apoi, concentratele parazitare, în proporții egale s-au repartizat în probe experimentale și de control câte 25 ml, cu concentrația de protoscoliciși la 385-391 și micro-



**Fig. 1. Aspect microscopic de ansamblu al metacistodului și a fluidului parazitărilor.** A, B, C, D - macropreparat; E - micropreparat ob. 2,5. oc. 10

capsule germinative la 16-17 într-o picătură (0,02 ml) de cultură parazitărilor. Testarea viabilității de asemenea a fost evaluată prin aplicarea metodei elaborată de noi (certificat de inovator nr. 345 din 29.10.2008) cu utilizarea impregnantului color. De remarcat că în experimentul dat au fost folosite numai cazurile de hidatidoză hepatică cu chist în stadiul de fertilitate activă și cu o viabilitate a elementelor germinative ce la testare depășea 92-95%. De asemenea, în studiul dat nu am folosit centrifugarea conținutului lichid al chistului parazitărilor sau a concentratele de culturi pentru a exclude distrugerea mecanică a elementelor germinative (fig. 2, a).

**Caracteristica loturilor de studiu.** În realizarea scopului, culturile parazitare testate la viabilitate s-au repartizat în 2 loturi experimentale (A și B) fiind repartizate în conformitate cu agenții utilizați în probe:

• **Lotul - A.** Estimarea particularităților morfologice scolicide comparative ale remediilor, soluțiilor farmaceutice (n=5 probe):

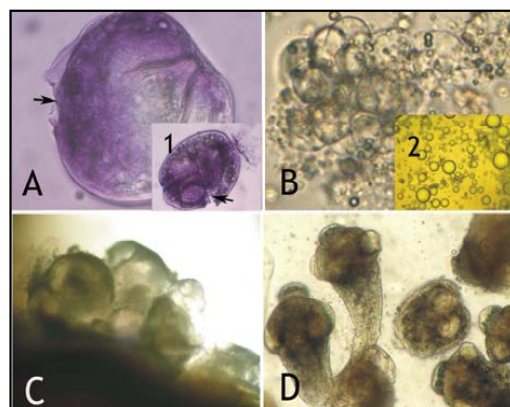
- I - sol. nitrate de argint ( $AgNO_3$ )..... - 2%;
- II - sol. Betadină..... - 10%;
- III - sol. de mebendazol ..... - 100mg;
- IV - sol. de ivermectol..... - 6 mg;
- V - sol. de praziquantel ..... - 600ml;

• **Lotul - B.** Estimarea particularităților morfologice a interacțiunii elementelor parazitare cu agenții micotico-bacterieni (n=2):

I probă - cultură candidomicotică, stadiul de pseudomiceli și miceli

II probă - cultură de miceli candida și *E. coli*;

Remediile farmaceutice au fost utilizate în coraport 1:1 cu concentratul de cultură parazitărilor în fiecare probă (flacon) experimentală constituind în total 50 ml, cu efectuarea testelor preventive, după ce s-au deplasat concomitent cu proba de control în incubator la t-37° C. Cercetările de evaluare a interacțiunii elementelor parazitare cu preparatele farmacologice utilizate au fost efectuate în termene stabilite, după 5, 15, 30 și 60 min, iar ulterior după 3, 6, 12 și 24 ore. În lotul cu utilizarea culturii micro-

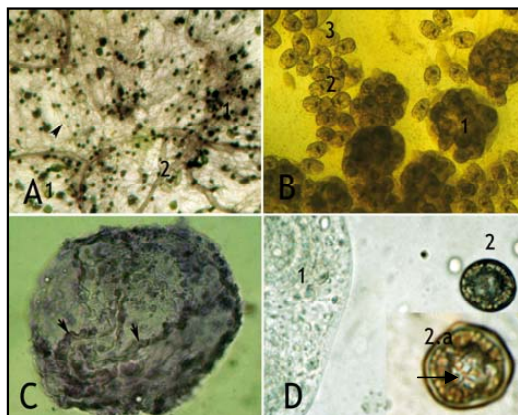


**Fig. 2. Aspect microscopic de ansamblu al elementelor germinative parazitărilor.** Micropreparate native in vitro. (A, D) - ob. 10. oc. 10; (B, D) - ob. 20., oc. 10

tico-bacteriene cu interval de 4 ore. Testarea viabilității culturilor parazitare după fiecare expoziție s-a controlat prin utilizarea impregnantului color. Cercetările histopatologice s-au efectuat în material nativ la microscopia în lumină (ML) cu utilizarea microscopului biolam, firma –ZEISS la mărimile - 2,5; 10; 20; 40, în unele cazuri la mărimea 100.

**Rezultate și discuții.** Evaluând particularitățile morfologice ale viabilității elementelor parazitare, noi am ținut cont de componența structurală a metacistodului și a elementelor fertile parazitare descrise în literatura de specialitate și estimate de noi pe parcursul studiului la problema hidatidozei, inclusiv cu referire la formele imature - microcefalochisturile (fig.2, b), protoscolecții în stadiul de muguri și diverse stadii în cadrul membranei proligere (fig.2, c) precum și la cele mature capsule proligere, chisturile fiice, protoscolecții maturizați în aspectul lor dezvaginat și invaginat (fig.2, d.). Remarcăm că în cadrul studiului materialului nativ *in vitro* s-au concretizat unele particularități structurale ale membranei proligere, caracterizate prin prezența unui sistem, rețele „tubulo-capilare” ramificante de divers diametru, ce diminuează la nivelul membranei lamelare printr-o replețiune mult mai plexiformă (fig.3, a). La suprafața pereților acestei replețiuni tubulo-capilare se evidențiază componente celulare hipercomate nediferențiate. În lumenul unora din replețiuni la adaosul colorant (hematoxilină) se evidențiază prezența unui component plasmatic acidofil. De asemenea aceste componente structurale fiind caracteristice și la exteriorul capsulelor germinative. Comparativ cu veziculele fiice căptușite cu protoscolecții (fig.3, b) la capsulele germinative această replețiune „tubulo-capilară” este mult mai bine conturată cu prezența diverselor tipuri de celule (fig.3, c).

Un alt moment observat, nu mai puțin semnificativ, pe care îl considerăm important de a fi relevat este constatarea prin depistarea într-un singur caz (în studiul dat) de cultura parazitată obținută din fluidul metacistodelor fertile a *elementului parazit* cu o structură tipică, morfologic certă cu cea a *oncosferei – hexacanului*, re-



**Fig. 3. Aspect microscopic al membranei proligere și elementelor germinative.**

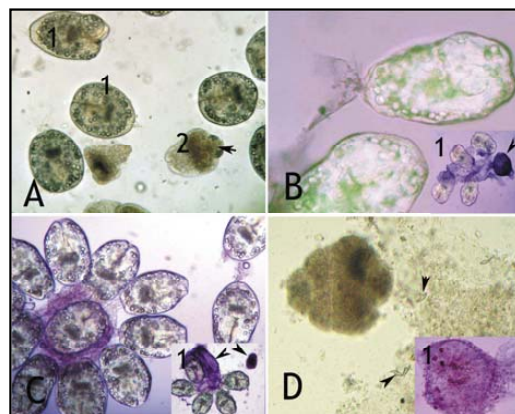
*Micropreparate native in vitro.*

(A,D)-Ob.40.oc10; (C,D)-Ob.20-40.oc.10

prezentat în fig.3, d-2 adiacent unui protoscolex matur (fig.3,d.-1). Histologic elementul germinativ e caracterizat printr-o formă sferică sau ușor ovală, din exterior caracterizat prin prezența unei membrane (strat) albicioasă densă, din interior prezența unei membrane mai groase, nuanță de culoare cafenie pală, radiar striată ce include în zona centrală a elementului -embionul cu 3 perechi de cârlige (fig.3.d-săgeată). La părerea noastră, acest fenomen depistat în cadrul fertilității metacistodului merită atenție, datorată faptului că a fost observat de asemenea și în alte 2 cazuri din studiile precedente. La problema informației constatate sunt necesare mai multe studii, însă cu toate acestea remarcăm că fenomenul depistat permite de a ajunge la o cunoaștere mai largă a proceselor de remultiplicare, ciclarea vitală a parazitului, inclusiv a proceselor de recidivare și de generalizare a hidatidozei în macroorganism.

La evaluarea rezultatelor acțiunii scolicide a remedierilor medicamentoase utilizate în studiul de față s-a ținut cont de criteriile de viabilitate și de mortificare (fig.4 a), inclusiv de inactivare a elementelor parazitare, în inclusivitate a protoscolecțiilor ca cele descrise de noi: gradul de pătrundere a agentului chimic în țesuturile elementelor germinative, lipsa mișcărilor, prezența semnelor de deteriorare a structurii peretelui și organelor elementelor protoscolecțiilor, distribuția haotică a cârligelor [12]. De asemenea, am ținut cont și de criteriile descrise în literatura de specialitate: transformarea scolexului din formă elipsoidă într-o formă rotundă, degenerarea vacuolară și impregnarea protoscolexului cu colorant, folosindu-se eozina [4, 1] sau albastru de metilen [14].

Pentru estimarea particularităților viabilității și rezultatului eficacității acțiunii scolicide a agenților utilizați, stabilirea unui diagnostic cert am folosit metoda cu impregnant color ce se bazează pe adăugarea în fluidul hidatic aplicat pe lamă histologică a impregnantului în proporție de 1:1 picături cu efectuarea diagnosticului timp de 2-3 minute. Impregnantul color este constituit din soluție de hematoxilină preparată după următoarea



**Fig.4. Testarea viabilității elementelor parazitare protoscolecțiilor. B,C,D cu impregnant color. Micropreparate native in vitro. Ob.10.oc 10**

rețetă: apă distilată 400 ml, alaun de aluminiu 25 g., hematoxilină cristalică 0,5 g., glicerină 100 ml, iodat de kaliu (KIO<sub>3</sub>) 0,03 g. Din componența impregnantului-color este exclus alcoolul, deoarece el însuși având efect scoliced [18], poate induce rezultate fals-pozitive. Ca rezultat al aplicării metodei propuse scolecșii vii nu acceptă impregnantul-color (fig.4, b, c), iar cei deteriorați (fig.2, a) sau mortificați se colorează intens în gama culorii violete (fig.4d). De asemenea destul de bine se impregnează și componentul structural al capsulei germinative, membrana proligeră denaturată (fig.4, c-1).

Efectul pozitiv al implementării acestei metode de diagnostic constă în depistarea extemporanee a protoscolicșilor intacti-viabili și a celor lezați, mortificați, ceea ce contribuie substanțial la aprecierea cantității de scolecși viabili, precum și a eficacității substanțelor scolicide aplicate intraoperator în cadrul echinococctomiei hepatice, ceea ce are un rol determinant în evoluția bolii și prognosticul postoperator. Ținem să menționăm că actualmente protoscolicșii este unul din elementele principale în ciclul biologic al parazitului și prezintă un interes deosebit, având un rol special în infecția parazitara atât primară cât și recidivantă sau secundară. Moment ce se datorează posibilității migrației active prin cuticula lamelară în afara metacistodului matern, aspect elucidat de noi în observațiile precedente [13]. Acest fapt s-a luat în calcul în studiul dat orientându-ne în cadrul cercetărilor la efectul scoliced preponderent asupra protoscolicșilor.

*Caracteristica particularităților morfopatologice ale loturilor experimentale.*

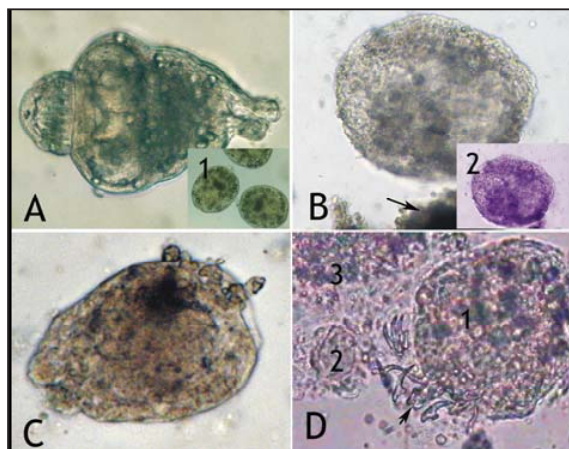
**Lotul –A.** Viabilitatea și gradul de metamorfoză, denaturare sau degenerare a particularităților structurale ale protoscolicșilor sub acțiunea remediilor parafarmaceutice și medicamentoase au fost evaluate prin examinarea amestecului din *cultură parazitara (elemente fertile)* și *remediu scoliced* în picături pe lamă histologică din toate 5 probe în prima oră de acțiune și ulterior după expirare a timpului de expoziție de 3, 6, 12 și 24 ore. Rezultatele efectelor obținute în funcție de remediu scoliced aplicat și de timpul de expoziție stabilit, numărul de teste la fiecare probă sunt redată în tabelul nr. 2.

Toate modificările observate au fost comparate cu proba de control, care a inclus aceeași concentrație de cultură (elemente germinative fertile) parazitara din chistul respectiv, fiind deplasată la aceeași temperatură în incubator (fig.5, a). Testarea probei de control pe perioadele indicate n-a înregistrat schimbări consecutive, cu excepția apariției unor fenomene nesemnificative de re-multiplicare observate la elementele fertile sau la membrana proligeră cu începutul la 12 - 24 ore de experiment. După examinarea testelor din probele experimentale în picături, controlul gradului de acțiune a remediilor și efectul scoliced s-a efectuat prin metoda de testare cu impregnantul color.

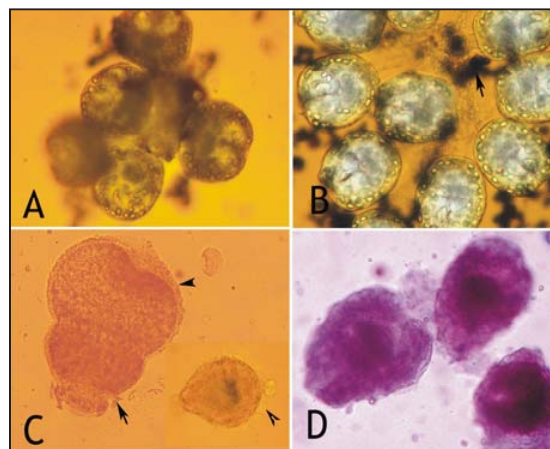
Tabelul 2

**Efectul scoliced al diferitelor remedii medicamentoase asupra protoscolicșilor *in vitro*.**

Probe	Agentul farmaceutic	Nr de teste	Perioada de expoziție și efectul scoliced în %							
			5 min	15min	30min	60min	3 ore	6 ore	12 ore	24 ore
I	Nitrat de argint 2%	10	100%	-	-	-	-	-	-	-
II	Betadină 10%	10	0%	14%	25%	43%	60%	72%	91%	100%
II	Ivermectol	10	0%	0%	0%	8%	13%	21%	32%	41%
IV	Praziquantel	10	0%	0%	0%	0%	2%	7%	14%	23%
V	Mebendazol	10	0%	0%	0%	7%	11%	19%	28%	39%



**Fig. 5. Aspectul microscopic al acțiunii scolicide a nitrului de argint-2% in vitro.**  
Micropreparate native in vitro. Ob.10-20.Oc.10



**Fig. 6. Aspectul microscopic al acțiunii scolicide a betadinei-10% in vitro.**  
Micropreparate native in vitro. Ob.10-20.Oc.10

După cum se observă din tabelul 2, efectul scoloid al nitrului de argint de 2% (proba I) depășește evident acțiunea betadinei și în divers raport procentual a celorlalte probe, relevând un efect scoloid destul de efectiv chiar în primele 5 minute de expoziție. Protoscolicții suportă procese parțiale sau totale de denaturare și degenerență luând un aspect microscopic frecvent ratatinat, carbonificat cu un aspect color de la suriu până la negru, negru-brun (fig. 5, b). Cei denaturați în stadiul dezvaginat manifestă pierderea și dezorganizarea coroanei cu detașarea cârligelor (fig. 5, c, d). Testarea cu impregnantul color în această probă manifestă impregnație majoră totală (fig. 5, b-2, d). Modificări analogice s-au relevat de asemenea și în membrana prolijeră, caracterizată prin dispariția completă a componentului structural celular. Elementele imature ca acefalociștii, inclusiv veziculele fiice sunt mult mai sensibile la expoziția de 5 minute fiind manifestate rezidual în aspect de fulgi sau conglomerate carbonificate.

Testarea probelor cu remediul de betadină de 10% (proba II) a înregistrat sporirea eficacității odată cu durata perioadei de expoziție. În primele minute de testare protoscolicții manifestă viabilitate prin efectuarea mișcărilor ameboide ce devin cu timpul mult mai lente (fig. 6, a). Datorită componentelor chimice, betadina poate induce și o inactivare falsă vremelnică a viabilității în primele 15-20 minute, inclusiv pe parcursul a 3-6 ore, manifestându-se prin invaginarea stagnată a protoscolicților cu păstrarea aspectului structural și nu sunt sensibili nici la testarea cu impregnantul color, mișcările ameboide fiind mult mai rare, cu interval de 5-10 minute (fig. 6, b). Ținem să remarcăm faptul că o inactivare incompletă poate fi testată la 30 minute de expoziție cu manifestări preponderent din partea elementelor imature și a membranei prolijeră (fig. 6, b). Impresionant este faptul că după diluarea concentratului în probe separate prin adăugarea fluidului parazit 30-50% din scoliciștii inactivați manifestă treptat unele caracteristici viabile prin fenomenul de dezvaginare.

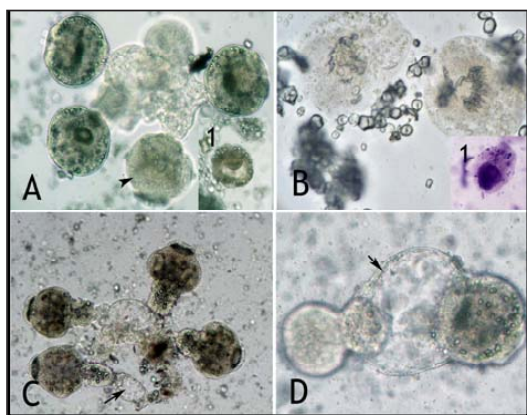
Rezultate acceptabile ale betadinei au fost constatate după o perioadă de 6-12 ore cu implicații semnificative ale protoscolicților, efectul scoloid maxim fiind înregistrat după 22-24 ore. Protoscolicții manifestă o creștere în volum, având aspectul sferic sau elipsoidal mărit cu dispariția diferențierii elementelor structurale, microvacuolizării membranei externe, de cele mai dese ori fiind în stadiul invaginat (fig. 6, c). Testul de control cu impregnantul color a demascat efectul scoloid inclusiv asupra membranei prolijeră prin dezorganizarea componentului celular, proceselor de vacuolizare și de denaturare, protoscolicții fiind mortificați totalmente impregnând colorantul (fig. 6, d).

În ceea ce privește probele III și IV din lotul respectiv cu utilizarea preparatelor farmaceutice antiparazitare, atât ivermectolul cât și praziquantelul au manifestat în toate testele acțiune scoloidă asupra protoscolicților mult mai lentă, comparativ cu primele două probe (I și II). Prime-

le semne suspecte de acțiune scoloidă a ivermectolului au fost constatate după o perioadă de expoziție de 50-60 min (fig. 7, a), după 24 ore eficacitatea acestui preparat atingând 41% (fig. 7, b). Deși au fost constatate anumite modificări ale formei protoscolicților chiar după 15-30 min. după tratarea cu praziquantel (fig. 7, c) primele semne de acțiune scoloidă au fost constatate după o perioadă de expoziție de 3 ore (eficacitate de 2%), după 24 ore fiind înregistrat un efect de 23%. Referitor la acțiunea remediului farmaceutic asupra elementelor fertile parazitare incluse în proba experimentală -V, efectul de inactivare sau scoloid al mebendazolului, puțin depășește efectul al praziquantelului (proba IV) și nesemnificativ este redus comparativ cu acțiunea ivermectolului (proba III). De asemenea remarcăm faptul observat în studiu că paralel cu modificările de denaturare, degenerare a elementelor parazitare în probele cu acțiune scoloidă mult mai lentă a remediilor farmaceutice (proba III-V) s-au observat fenomene nesemnificative de remultiplicare a scolecților puțin mai active comparativ cu cele din lotul de control (fig. 7, d). Acest fapt poate fi lămurit atât de prezența surplusului de fluid fiziologic parazit în culturile experimentate favorizant pentru elementele germinative, cât și de reacțiile parazitului la acțiunea toxică teratogenă a remediilor scolicide în condiții condiționat nefavorabile.

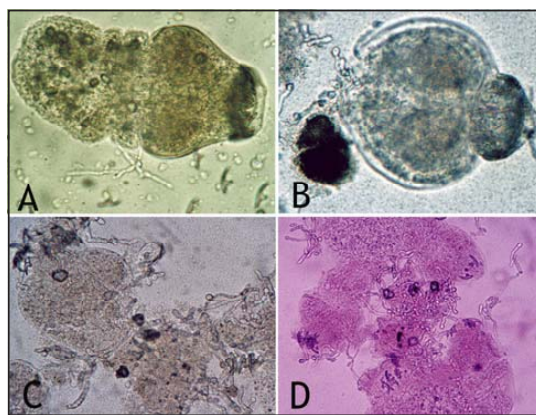
**Lotul -B** Utilizarea agenților biologici micotico-bacterieni de asemenea au relevat unele particularități defavorizante ale agenților patogeni biologici asupra metacistodului hidatic și elementelor fertile. Remarcăm că actualul studiu a fost utilizat cu scop comparativ în analiza interacțiunii între protoscolicși și culturile fungice de origine *Candida* utilizate la stadiul de pseudomiceli și miceli, inclusiv al florei mixte micotico-bacteriene în calitate de coinfecție în hidatidoza chistică. În aceste probe s-a constatat că după 6-8 ore se observă acțiunea lezantă expresiv clară a coloniilor fungice asupra elementelor germinative hidatice, manifestată prin distrucția structurii morfologice a protoscolicului și membranei prolijeră cu divers grad de pătrundere și în fragmentele de membrană lamelară (fig. 8, a-c). O acțiune mai intensă a agenților biologici și într-o perioadă de expoziție mai mică, după 6 ore, a fost constatată în cazurile de interacțiune scoloidă între protoscolicși și coloniile mixte micotico-bacteriană (*Candida* în combinație cu *E. coli*) (fig. 8, b). Acțiunea scoloidă a agenților micotico-bacterieni a fost de asemenea testată prin aplicarea impregnantului color ce a confirmat impregnarea protoscolicților mortificați, deteriorați comparativ cu miceli viabili activi ce nu au acceptat colorantul (fig. 8, d). Prin urmare, s-a stabilit că utilizarea agenților micotico-bacterieni *in vitro* poate fi privită ca o coinfecție în cazurile de hidatidoză hepatică mult mai agresivă în perioada de fertilitate a parazitului cu o acțiune scoloidă asupra elementelor parazitare fertile, inclusiv asupra protoscolicților cu o perioadă de acțiune minimă de 6-8 ore ce ne demonstrează o relație antagonică a microorganismelor. Acest fapt de asemenea





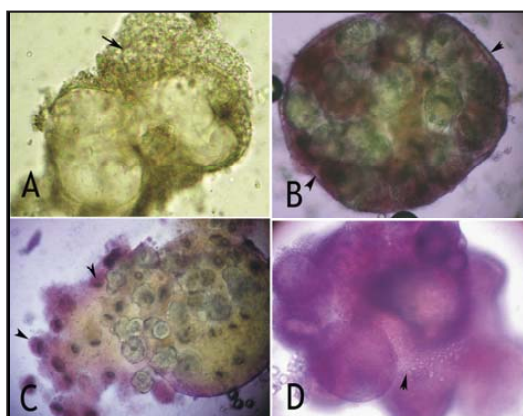
**Fig. 7. Aspect microscopic al acțiunii remediilor chimioterapeutice.**

**Test cu impregnant color a ivermectolului**  
Micropreparate in vitro. Ob.10-20.oc.10



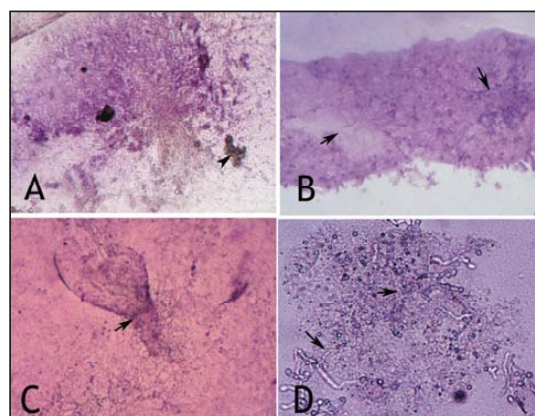
**Fig. 8. Aspect microscopic de ansamblu a interacțiunii protoscolecșilor și coinfecția micotico-bacteriană.**

Micropreparate native in vitro Ob.20., oc.10



**Fig. 9. Aspectul morfologic al capsulelor germinative sub acțiunea agenților scoliciți.**

Micropreparate in vitro. Ob.10-20.oc.10



**Fig.10. Aspectul microscopic al membranei proligere sub acțiunea diferitor agenți scoliciđali.**

Micropreparat nativ in vitro. Ob. 20-40 oc.10

generează unele explicații ale complicațiilor chisturilor hidatice în caz de coinfecție ce manifestă o evoluție simptomatologică mult mai expresivă clinic.

Studiul efectuat în acest lot a permis de a constata unele particularități și din partea veziculelor fiice și a capsulelor proligere. Elementele germinative situate în interiorul acestora sunt mult mai protejate de acțiunea scolicită a remediilor farmaceutice și au o sensibilitate comparativă mai redusă față de acțiunea agenților scoliciđali (fig.9, a). O astfel de legitate era caracteristică pentru toate preparatele folosite din probele II-V și mai redusă pentru nitratul de argint. Ca exemplu servesc observațiile în expoziția cu betadină analogice celorlanți agenți, unde în cadrul testării cu impregnantul color s-a observat prezența unor modificări zonale ale tunicii lamelare a chisturilor fiice în primele 6 ore de acțiune scoliciđă, pe când protoscolecșii din interiorul chisturilor manifestau viabilitate la 95-97% (fig.9, b). Modificări analogice s-au constatat și la 12-15 ore de acțiune scoliciđă a betadinei cu modificări mai accentuate ale tunicii lamelare. La testarea cu impregnantul color în această

perioadă prin eruperea cu ajutorul acului a unor chisturi fiice ce conțineau la 35-40 de protoscolecși, viabilitatea după 15 ore de expoziție a constituit 70-75%. Zonele din membrana lamelară supuse leziunilor scolicide și protoscolecșii inactivați de acțiunea remediilor la testarea cu impregnantul color au confirmat cert procentajul efectului scoliciđ. (Fig.9 c, d).

În același context, remarcăm că modificări semnificative la acțiunea *in vitro* a agenților "teratogeni", scoliciđi asupra elementelor metacistodului s-au constatat și la nivelul membranei proligere – parazitul propriu-zis, sau matrița chistului matern (fig.10). Prin aplicarea impregnantului color s-a constatat că leziunile maxime asupra membranei proligere sau înregistrat în primile 3-5 minute în utilizarea nitraturului de argint 2% (fig.10, a) și relației antagonice a agenților micotico-bacterieni la o expoziție de 4-6 ore (fig. 10, d). În testarea membranei din probele cu betadină 10% efect pozitiv minim cu caracter zonal s-a înregistrat la 15 minute de expoziție, iar maxim la o perioadă de expoziție de 24 ore și mai mult (fig.10, c). Referitor la probele cu ivermectol și praziquantel ce au manifestat *in vitro* o

acțiune după o perioadă mai îndelungată s-au înregistrat fenomene, reacții de remultiplicare din partea componentului celular prin apariția micilor proliferate celulare concomitent cu microfocarele de degenerescență, observate inclusiv peste 24-48 de ore (fig.10, b).

Așadar, rezultatele studiului *in vitro* au evidențiat unele particularități structurale ale populației elementelor parazitare și ale membranei germinative – propriului parazit în cadrul metacistodului chistic fertil. Rezultatele obținute caracterizează hidatidoza ca o maladie parazitara destul de rezistentă în afectarea organismului uman cu o viabilitate și tendință majoră de perpetuare datorită modului de remultiplicare agresivă prin variația largă a elementelor germinative. Cercetările în cauză de asemenea au remarcat dovezi obiective ale existenței și a altei forme germinative manifestată în procesul de remultiplicare și perpetuare a parazitului prin depistarea în fluidul metacistodului fertil a *elementului germinativ* cu structură morfologică certă, caracteristică *oncosferei – hexacantului*, (fig.3, d-2), imprimantă morfologică a celei descrise în literatură a *embrionului Echinococcus granulosus* [3, 22-24]. Acest fapt permite o cunoaștere mai largă a proceselor de perpetuare și ciclare a evoluției parazitului în afecțiunea umană. În acest context recunoaștem că informația constatată necesită mai multe studii, însă cu toate acestea considerăm că fenomenul depistat sugerează noi viziuni asupra proceselor de recidivare, generalizare a hidatidozei și evoluției hidatidozei secundare în cadrul unui organ-gazdă, macroorganism.

Utilizarea metodei de diagnostic cu impregnant color *in vitro*, a sporit esențial informativitatea, exactitatea și rapiditatea aprecierii procentajului de viabilitate a elementelor parazitare, raportul protoscolecșilor viabili și mortificați, pe larg asigură controlul cert al eficacității substanțelor scolicide, stabilirea timpului necesar de expoziție al remediiu scolucid utilizat intraoperator. Metoda este rațională și se recomandă a fi aplicată pe larg intraoperator cu țel de expres-diagnostic în prognosticul postoperator.

Din studiile efectuate este evident că rezultatele obținute *in vitro* prin utilizarea remediilor farmaceutice au demascat unele concepții asupra acțiunii scolicide ale unor remedii farmaceutice utilizate în inactivarea, degenerescența și mortificarea metacistodului. S-a constatat că sensibilitatea elementelor germinative la acțiunea remediilor utilizate *in vitro* strict variază în funcție de gradul de maturizare al acestora și de particularitățile farmaceutice ale remediiu utilizat. Rezultatele obținute de asemenea arată că unul din cele mai efective remedii cu acțiune rapidă scolucidă *in vitro*, evident din primul tur de testare este nitratul de argint 2% cu efect 100% în primele 5 minute în majoritatea testelor și sol. betadină 10% cu un efect pozitiv după 30 minute, și maxim după 6-12 ore. Acțiunea scolucidă a preparatelor mebendazol, ivermectol și praziquantel, în comparație cu primele probe (nitratul de argint, betadina) *in vitro* a fost mult mai întârziat, efectul maxim în primele 24 ore a constituit 23%-41% cu acțiune mai puternică a ivermectolului și mebendazolului înregistrând efecte

minime în prima oră de expoziție cu 7% (mebendazol) și 8% (ivermectol). În ceea ce privește acțiunea scolucidă a praziquantelului *in vitro*, eficacitatea în dozele aplicate s-a înregistrat la 3-4 zile ceea ce demonstrează o capacitate de a inactiva metacistodul și elementele germinative, însă este insuficientă aplicarea intraoperatorie ca remediu de neutralizare rapidă. Rezultatele efectului înregistrat, survenite de la 24 ore de expoziție la 3-4 zile, sugerează ideea că praziquantelul este un agent cu efect scolucid, capabil de a inactiva elementele parazitare și metacistodul, fapt ce confirmă acțiunea antiparazitara, date obținute și de alți cercetători [17, 21] și e rațional de administrat în perioada postoperatorie.

Utilizarea agenților micotico-bacterieni de asemenea a relevat o acțiune scolucidă ce demonstrează o relație antagonică a microorganismelor. Acest fapt posibil se datorează concentrației prezente de glicogen în membrana proligeră și în elementele fertile și generează unele explicații ale complicațiilor chisturilor hidatice în caz de coinfectie, ce manifestă o evoluție simptomatologică mult mai expresivă clinic. Totodată afirmăm că elementele germinative aflate în veziculele fiice sau capsulele proligere sunt mult mai protejate la acțiunea remediilor farmaceutice și agenților micotico-bacterieni.

#### **Concluzii:**

1. Hidatidoza chistică hepatică este o maladie parazitara destul de rezistentă în afectarea organismului uman cu o viabilitate și tendință majoră de perpetuare datorată modului de remultiplicare agresivă prin variația largă a elementelor germinative, inclusiv a oncosferei parazitare – element embrionar al metacistodului *Echinococcus granulosus*.

2. Utilizarea metodei de expres-diagnostic cu impregnant color *in vitro* intraoperatoriu, asigură controlul cert al viabilității, agresiunii elementelor parazitare, eficacității substanțelor scolicide și timpului necesar de expoziție al remediiu scolucid utilizat intraoperator.

3. Remediile farmaceutice ca nitratul de argint și betadina sunt eficiente în calitate de agenți scoliciali și pot fi utilizate ca substanțe de elecție în inactivarea intraoperatorie a metacistodelor *Echinococcus granulosus*.

4. Preparatele medicamentoase testate *in vitro*, ca mebendazol, ivermectol, praziquantel, manifestă efect scolucid și de inactivare a elementelor parazitare și metacistodului după o perioadă mult mai îndelungată, ceea ce demonstrează ineficiența utilizării intraoperatorii în calitate de remediu scolucid, fiind mult mai rațională aplicarea efectului pozitiv al acestora în perioada postoperatorie.

5. Evaluarea comparativă a interacțiunii *in vitro* a agenților micotico-bacterieni cu elementele germinative ale metacistodului a demonstrat o acțiune antagonică vădită dintre ele, ceea ce conduce la supoziția că în cazurile de coinfectii micotico-bacteriene la pacienții cu hidatidoza chistică hepatică poate avea loc inactivarea parazitului hidatic.

## Bibliografie

1. **Adas G., Arikan S., Kemik O. et al.** Use of albendazole sulfoxide, albendazole sulfone, and combined solutions as scolical agents on hydatid cysts (*in vitro* study). *World J. Gastroenterol.* 2009. 15(1):112-116.
2. **Albi A., Baudin F., Matmar M. et al.** Severe Hypermnatremia after hypertonic saline irrigation of hydatid cysts. *Anesth. Analg.* 2002. 95:1806-8
3. **Bortoletti G., Cagetti M., Gabriele F., et.al.** Morphological variability and degenerative evolution of human hepatic hydatid cysts. *Parassitologia.* 2002. 44(3-4):159-71.
4. **Besim H., Karayalçin K., Hamamci O., Güngör C., Korkmaz A.** Scolical agents in hydatid cyst surgery. *HPB Surg.* 1998. 10:347-351
5. **Bygott J.M., Chiodini P.L. Praziquantel:** Neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? *Acta Tropica.* 2009. 111(2):95-101.
6. Caglar R., Yuzbasioglu M.F., Bulbuloglu E. et al. In vitro effectiveness of different chemical agents on scolices of hydatid cyst. *J. Invest. Surg.* 2008. 21:71-75
7. **Cascado N., Rodriguez-Caabeiro F., Jimenez A. et al.** In vitro effects of levamisole and ivermectin against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Inter. J. Parasitol.* 1989. 19(8):945-947.
8. **Dalimi A., Ghasemikhan R., Bashemi Malayeri B.** *Echinococcus granulosus*: Lethal effect of low voltage direct electric current on hydatid cyst protoscoleces. *Exper. Parazitol.* 2005. 109:237-240.
9. **Elisondo M.C., Albani C.M., Gende L. et al.** Efficacy of thzmol against *Echinococcus granulosus* protoscoleces. *Parazitol. Int.* 2008. 57:185-190.
10. Erzurumlu K., Hokelek M., Baris S. Effect of albendazole sulfoxide solution on the scolices and the hepatobiliary system. *Eur. Surg. Res.* 1998. 30:433-438
11. Frayha G.J., Bikhazi K.J., Kachachi T.A. Treatment of hydatid cysts (*Echinococcus granulosus*) by Cetrimide (R). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1981. 75:447-450.
12. **Gudumac Eva, V.Babuci, I.Fiur, V.Petrovici și coaut.** Evaluarea unor agenți cu efect scolical în chirurgia chistului hidatic pulmonar., *Buletin de perinatologie* (4).2001.,p 26-29
13. **Gudumac Eva.V.Babuci, I.Fiur, V.Petrovici și coaut.** Caracteristica morfologică a larvochistului hidatic hepatic la copii., *Buletin de perinatologie* (3).2007.,p 14-21.
14. **Karaoglanoglu M., Akinci O.F., Bozkurt S. et al.** Effect of different pharmacologic and chemical agents on the integrity of hydatid cyst membranes. *AJR.* 2004.183:465-469
15. Kayaalp C., Balkan M., Aydin C. et al. Hypertonic saline in hydatid disease. *World J. Surg.* 2001. 25: 975-979
16. **Martinez J., Perez-Serrano J., Bernadina W. E., Rodriguez-Caabeiro F.** *Echinococcus granulosus*: In vitro effects of ivermectin and praziquantel on hsp60 and hsp70 levels. *Experimental Parasitology.* 1999. 93:171-180.
17. **Morris D.L,** Richards K.S and Chilnnerz J.B Protoscolical effect of praziquantel—in-vitro and electron microscopical studies on *Echinococcus granulosus*, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (1986) 18,687-691
18. **Sonişik M., Korkmaz A., Besim H. et al.** Efficacy of cetrimide-chlorhexidine combination in surgery for hydatid cyst. *Br J Surg* 1998; 85: 1277.
19. **Topcu O., Aydin C., Arici S. et al.** The effects of various scolical agents on the hepatopancreatic biliary system. *Chir. Gastroenterol.* 2006. 22:185-190.
20. **Yetim I., Erzurumlu K., Hokelek M. et al.** Results of alcohol and albendazole injections in hepatic hydatidosis: experimental study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. 20:1442-1447.
21. **Yao Ping Li & Li Jun (1985).** Praziquantel in treatment, an investigation with abdominal hydatidosis. Preliminary reports of animal experiments and evaluation of 101 clinical cases. 13th International Hydatidology Conference, Madrid, Abstr. 234.
22. **Дейнека И.Я.** Эхинококкоз человека. М. 1968
23. **Дадвани С.А, Стреляев А.В., Гостищев В.К., и др.** Малоинвазивные оперативные вмешательства и химиотерапия при эхинококкозе. *Аналы хирургии* 2000 № 4., с. 38-46.
24. **Петровский Б.В, О.Б.Милонов, Дееничин П.Г.** Хирургия эхинококкоза., Москва «Медицина» 1985.,с. 10-21.

Recepționat 23.08.2010

V. Moşin, Alina Hotineanu  
**PARTICULARITĂȚILE CLINICO-IMUNOLOGICE ȘI TRATAMENTUL PRIN REPRODUCERE ASISTATĂ  
A INFERTILITĂȚII TUBARE**  
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală

**SUMMARY**

---

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL PARTICULARITIES AND ASSISTED REPRODUCTION TREATMENT OF TUBAL INFERTILITY**

**Keywords:** female tubal infertility, hydrosalpinx, assisted reproduction, cytokines, autoantibodies.

**Background:** *In the work there are presented the aspects of pathogenesis, diagnosis and treatment of tubal infertility by assisted reproductive technologies (ART) methods.*

**Material and methods:** *The study was carried out in the National Centre for Reproductive Health and Medical Genetics on 286 patients with tubal infertility. In the patients groups we investigate anticardiolipin antibodies, autoantibodies to "heat shock" proteins cHSP60, levels of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 and IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$ , pH and chemical composition of the tubal fluid, the effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival.*

**Results:** *It was determined that the patients with hydrosalpinx run the growing risk for development of reproductive autoimmunity with frequent detection of anticardiolipin antibodies and antibodies to heat shock protein (anti-cHSP60).*

*The studies carried out have shown the considerable change of biochemical composition of tubal secretion in case of hydrosalpinx: increase of pH and bicarbonates level, decrease of osmolarity, concentration of calcium, glucose and lactate. The estimation of the concentration of cytokines in the hydrosalpinx fluid has shown the extremely high secretion of proinflammatory cytokines (IL1 $\beta$ , IL6, THF- $\alpha$ ), cytokines TH1 (IFN $\gamma$ , IL-2), and antibodies to cHSP60 in the tubal secretion. Immunological and biochemical imbalance of the tubal secretion has determined the sharp spermatoxic effect on the migration of spermatozoa in the biological cultures.*

*The clinical results of the application of assisted reproduction to the patients with tubal infertility have shown the considerably lower level of implantation and pregnancy rate and higher level of the preclinical pregnancy loss by the patients with hydrosalpinx. Proximal tubal clamping before the IVF procedure in the patients with hydrosalpinx improves the IVF implantation rate.*

**Conclusions:** *IVF patients with untreated hydrosalpinx have lower conception rates than control. Tubal fluid that enters the endometrial cavity has the modified biochemical and immunological characteristics that affect embryo's implantation. We advocate that prior to an IVF attempt the hydrosalpinx should be removed or clamping.*

**РЕЗЮМЕ**

---

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОЙ РЕПРОДУКЦИИ ТРУБНОГО БЕСПЛОДИЯ**

*В работе представлены аспекты патогенеза, диагностики и лечения трубного бесплодия с помощью методов вспомогательной репродукции. Исследование проводилось в рамках Национального Центра Репродуктивного Здоровья и Медицинской Генетики среди 286 пациенток с трубным бесплодием.*

*Было установлено, что пациентки с гидросальпинксом подвержены высокому развитию репродуктивного аутоиммунитета, с изменением биохимического и иммунологического состава секрета маточных труб. Клинические результаты применения вспомогательной репродукции у пациенток с гидросальпинксом показали значительно более низкие показатели имплантации и частоты наступления беременности. Лигирование маточных труб в проксимальном отделе или сальпингэктомия перед процедурой ЭКО улучшает прогноз для наступления и успешного развития беременности.*

**Introducere.** Infertilitatea tubară este un factor principal al infertilității, ce survine, de regulă, ca rezultat al bolii inflamatorii pelvine acute, recidivante sau cronice [5,8,14,18]. Printre agenții microbieni implicați în survenirea BIP un rol primordial se acordă infecției cu *Chlamydia trachomatis* [5,15,17]. Se consideră că infecția chlamidiană cronică determină alterarea anatomiei și a fiziologiei trompelor uterine, cu formarea frecventă de hidrosalpinx [21].

În ultimii ani, o arie tot mai importantă de cercetare revine studiului aspectelor imunologice ale procesului reproductiv [14]. S-au acumulat date științifice care demonstrează că, în caz de inflamație pelvină, în special cu formare de hidrosalpinx, se produc dereglări imunologice generale și locale, care împiedică survenirea sarcinii sau o pun sub pericol de întrerupere [2,3,10].

Una dintre metodele de bază de tratament al infertilității tubo-peritoneale o constituie chirurgia laparoscopică. Eficacitatea acestei metode în restabilirea funcției reproductivă însă rămâne redusă. Se consideră că eșecul tratamentului operatoriu e cauzat de schimbările distructive ale peretelui tubar și ale aparatului cilio-fimbrial, modificările imunologice peritoneale [11,18]. De asemenea, laparoscopiile repetate au constatat o rată înaltă de reobturare a părților ampulare ale trompelor uterine.

Metoda de fertilizare in vitro și de transfer intrauterin al embrionului este o metodă modernă de tratament al cuplului infertil. Printre indicațiile de bază pentru efectuarea acestei proceduri se menționează obstrucția tubară. De aceea pacienților la care tratamentul conservator-endoscopic al patologiei trompelor uterine a fost ineficient li se recomandă, de regulă, reproducerea asistată. În același timp, în literatură sunt date care relatează că prezența hidrosalpinxului influențează negativ rezultatele (fertilizării in vitro) FIV, iar tubectomia bilaterală, înainte de procedura FIV, sporește șansele de obținere a sarcinii [2,3,4,16].

Actualmente însă nu sunt elucidate pe deplin mecanismele patologice prin care obstrucția tubară, în special, cu formare de hidrosalpinx, afectează procesul reproductiv. Rămâne incertă eficacitatea clemării istmice preventive înainte de procedura FIV [9]. Nu este determinată tactica de reabilitare a funcției reproductivă la femeile cu hidrosalpinx prin reproducerea asistată [9,20]. Reieșind din aceste considerente, se cere efectuarea unor studii științifice aprofundate ce ar elucidă aspectele patogenetice ale infertilității tubare și ar stabili criteriile de selectare a pacienților către reproducerea asistată și indicațiile pentru efectuarea profilactică a clemării tubare proximale.

**Scopul** studiului dat a fost: studierea particularităților clinico-imunologice, optimizarea principiilor de diagnostic și de tratament prin reproducere asistată a infertilității tubare.

**Materiale și metode de studiu.** Cercetarea a fost efectuată în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reprodusei și Genetică Medicală unde au fost selectate

286 paciente cu infertilitate tubară. Pacientele investigate au fost divizate în următoarele loturi clinice:

- Lotul 1 – 76 paciente cu impermeabilitate a trompelor uterine în regiunea istmică

- Lotul 2 – 108 paciente cu impermeabilitate a trompelor în regiunea ampulară fără formare de hidrosalpinx

- Lotul 3 – 102 paciente cu hidrosalpinx bilateral  
Pacientele incluse în studiu au fost supuse unui diagnostic suplimentar, care a constatat în:

- evaluarea frotiului genital, a prezenței *Ureaplasmei urealyticum*, *Mycoplasmei hominis*, *Gardnerella vaginalis* și *Chlamydiei trachomatis* la pacientele din fiecare lot cu infertilitate tubară.

- determinarea autoanticorpilor în serul sangvin: anticorpii anticardiolipinici, anticorpii antispermali, anticorpii antiovariarieni, anticorpii antizona pellucida, anticorpii către proteina „heat shock” cHSP60.

- determinarea citokinelor în secretul din hidrosalpinx: IL-1b, IL-2, IL-4, IL-6, Interferonul -gamma (IFN- $\gamma$ ) și TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor-alpha).

- evaluarea proprietăților biochimice ale lichidului din hidrosalpinx: pH, osmolaritate, Na, Cl, Ca, glucoză, lactați, bicarbonați;

- studierea viabilității spermatozoizilor în secretul din hidrosalpinx.

**Rezultate.** Diagnosticul infecțiilor urogenitale la femeile cu infertilitate tubară a demonstrat o incidență sporită de depistare a ureaplasmei, mycoplasmei și chlamydiei comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată. Totodată, cel mai frecvent chlamydia trachomatis (52,0%) a fost determinată la pacientele din lotul 3 (cu hidrosalpinx). Aceste date au arătat că chlamydia trachomatis are o implicare directă în obstrucția trompelor uterine și, în special, în formarea hidrosalpinxului.

Cercetarea autoanticorpilor în serul sangvin a relevat o depistare mai frecventă a autoanticorpilor anticardiolipinici, antispermali, antizona pellucida, antiovariarieni și cHSP60 la femeile cu infertilitate tubară comparativ cu cele ce au o funcție reproductivă neafectată. În același timp, analiza autoanticorpilor în serul sangvin la pacientele cu infertilitate tubară cu diverse forme ale impermeabilității tubare a demonstrat o sporire a incidenței autoanticorpilor anticardiolipinici și cHSP60 la femeile cu hidrosalpinx bilateral față de pacientele cu obstrucție istmică și ampulară. Astfel, incidența depistării anticorpilor anticardiolipinici a fost sporită la toate pacientele cu infertilitate: 7,9 $\pm$ 3,1% – lotul 1 ( $p < 0,05$ ), 14,3 $\pm$ 4,7% – lotul 2 ( $p < 0,05$ ) și 23,0 $\pm$ 5,8% – lotul 3 ( $p < 0,001$ ) față de 1,2 $\pm$ 1,2% în lotul de control. Studiarea anticorpilor cHSP60 a indicat că femeile cu infertilitate au un nivel sporit de anticorpi către cHSP60: 13,2 $\pm$ 3,9% – lotul 1 ( $p < 0,05$ ), 25,0 $\pm$ 5,8% – lotul 2 ( $p < 0,01$ ) și 50,0 $\pm$ 6,9% – lotul 3 ( $p < 0,001$ ) față de 1,2 $\pm$ 1,2% în lotul de control.

Așadar, cel mai frecvent anticorpii anticardiolipinici și anticorpii anti-cHSP60 au fost depistați la pacientele din lotul 3 cu hidrosalpinx bilateral.

Un obiectiv important al studiului dat a fost studierea aspectelor biochimice, imunologice ale hidrosalpinxului, cu efectuarea testului de inhibiție a spermatozoizilor în secretul tubar.

Cercetările efectuate au constatat o modificare sem-

nificativă a compoziției biochimice a secretului tubar, în caz de hidrosalpinx, comparativ cu mediul de cultivare HTF (human tubal fluid), Conception Technology, SUA, aplicat în culturile de in vitro fertilizare (tab.1).

Tabelul 1

### Compoziția biochimică a secretului din hidrosalpinx

Parametrii studiați	Lichidul din hidrosalpinx M±m	Mediul de cultivare HTF M±m	t1, 2	P
pH	8,3±0,1	7,3±0,1	7,0	****
Osmolaritate (mOsmol/kg)	251,4±2,1	279,1±7,4	3,6	****
Sodiu (Na+) (mmol/l)	136,1±2,3	136,7±7,3	0,1	*
Potasiu (K+) (mmol/l)	4,0±0,1	3,9±0,5	0,1	*
Clor (Cl-) (mmol/l)	110,4±0,7	104,9±8,6	0,6	*
Calciu(Ca+) (mmol/l)	0,3±0,1	1,6±0,2	5,9	****
Glucoză (mg/dl)	26,9±0,4	46,0±6,1	3,1	***
Lactați (mmol/l)	3,1±0,1	10,2±1,2	5,9	****
Bicarbonați (mmol/l)	28,9±0,5	20,3±1,2	6,5	****

\*p>0,05 \*\*\* p<0,01 \*\*\*\* p<0,001

După cum se vede din cele prezentate în Tab.1, secretul hidrosalpinxului față de mediul de control are un pH mai avansat: 8,3±0,1 față de 7,3±0,1 (p<0,001), o osmolaritate a lichidului din hidrosalpinx mai joasă 251,4±2,1 mOsmol/kg față de 279,1±7,4 mOsmol/kg (p<0,001), un nivel mai scăzut de calciu -0,3±0,1 mmol/l față de 1,6±0,2 mmol/l (p<0,001), o concentrație mai redusă de glucoză 26,9±0,4 mg/dl față de 46,0±6,1 mg/dl (p<0,01), indici mai diminuați de lactați 3,1±0,1 mmol/l față de 10,2±1,2 mmol/l (p<0,001) și un nivel mai înalt de bicarbonați 28,9±0,5 mmol/l față de 20,3±1,2 mmol/l (p<0,001). În același timp, concentrațiile de sodiu (136,1±2,3 mmol/l), potasiu (4,0±0,1 mmol/l) și de clor (110,4±0,7 mmol/l) au fost similare mediului de cultivare HTF (p>0,05).

Deci rezultatele obținute de noi ne permit să caracterizăm secretul hidrosalpinxului ca pe un mediu alterat biochimic hiperalkalin, hipoosmolar, sărac în microelemente și substanțe nutritive. Aceste modificări, în opinia noastră, compromit reproducerea, iar în particular influențează negativ implantarea blastocistului și dezvoltarea embrionară în cadrul programului de reproducere asistată.

Secretele biologice și țesuturile persoanelor sănătoase conțin o concentrație mică de citokine. O concentrație înaltă de citokine, relevă un proces inflamator sau o patologie progresivă [12].

Din punct de vedere funcțional, citokinele pot fi divizate în 3 subgrupe: Th1 celule ce produc IFN gamma, IL-2 și TNF beta, care determină răspunsul imunitar celular, Th2 celule ce produc IL-4, IL-5, și IL-10, care condiționează răspunsul imunitar humoral (mediat de anticorpi) și citokinele proinflamatorii, ca IL-1, TNF

alfa, IL6, care sunt implicate în evenimentele inflamatorii tisulare [8].

Relevanța clinică a citokinelor, în cazul dereglărilor reproductive, este următoarea: citokinele Th1 asigură reacțiile de rejecție și de eliminare a produsului de concepere, care conține aloantigenii histocompatibilității HLA, moșteniți de la tată, cauzând astfel un avort spontan; citokinele Th2 sunt necesare pentru evoluția normală a sarcinii, deoarece asigură mecanismele imune humorale de protecție a fătului. Citokinele proinflamatorii împreună cu citokinele Th1 asigură fagocitoza și distrugerea agenților infecțioși patogeni [8].

În această ordine de idei, scopul studiului dat a fost studierea concentrației citokinelor în lichidul colectat din hidrosalpinx la pacientele cu infertilitate. Rezultatele studiului au arătat că secretul tubar, în caz de hidrosalpinx, conține o concentrație înaltă de citokine: IL-1β - 11,7±2,5 pg/ml, IL-2 - 24,4±4,1 pg/ml, IL-6 - 44,3±10,3 pg/ml, TNF-α - 10,2±1,3 pg/ml, IFN-γ - 9,5±0,8 pg/ml și cHSP60 - 1,1±0,2 pg/ml față de control. Totodată, veriga Th2 a imunității T-helper (IL4) nu a fost activată. Cercetările efectuate de noi au demonstrat că secretul hidrosalpinxului este un mediu biologic extrem de imunogen ce conține o concentrație foarte înaltă de citochine proinflamatorii, anticorpii antichlamidieni anti-cHSP60 și un dezechilibru al imunității T-helper: Th1/Th2, cu sporirea fracției Th1.

Studiile recente au arătat că prezența hidrosalpinxului exercită un efect negativ asupra proceselor reproductive [1,6,7]. Astfel, experimentele pe șoareci au demonstrat că lichidul din hidrosalpinx are un efect spermatotoxic și embriotoxic [1,6,13,19].

Pentru determinarea efectului spermatotoxic al lichidului din hidrosalpinx a fost efectuat testul de viabilitate a spermatozoizilor în 36 probe de hidrosalpinx. Viabilitatea spermatozoizilor în mediul de cultivare HTF a fost de  $91,8 \pm 0,8$  după 24 ore și de  $84,4 \pm 0,6$  după 48 ore de cultivare. Toate probele au avut un indice de viabilitate a spermatozoizilor mai mare de 80%.

Cultivarea specimentului de spermatozoizi împreună cu secretul din hidrosalpinx a determinat o inhibiție vizibilă a migrației spermatozoizilor. Astfel, testul de viabilitate a spermatozoizilor timp de 24 ore în hidrosalpinx a constituit doar  $53,3 \pm 3,0$  ( $p < 0,001$ ). Printre acestea  $11,1 \pm 5,2\%$  au avut un grad minim de inhibiție ( $>80\%$ ),  $33,3 \pm 7,9\%$  au prezentat un grad mediu de inhibiție (50-80%) și  $55,6 \pm 8,3\%$  au avut un grad sever ( $<50\%$ ) de inhibiție.

După 48 ore de incubare inhibiția migrației spermatozoizilor în hidrosalpinx a fost și mai mare. În acest mod, indicii de viabilitate ai spermatozoizilor au fost de  $32,8 \pm 3,2$  ( $p < 0,001$ ). Dintre ei –  $5,6 \pm 3,8\%$  au avut un grad minim ( $>80\%$ ),  $16,6 \pm 6,2\%$  – un grad mediu de inhibiție (50-80%) și  $77,8 \pm 6,9\%$  – un grad de inhibiție sever ( $<50\%$ ). Deci spermatozoizii își mențin viabilitatea în hidrosalpinx în  $11,1 \pm 5,2\%$  cazuri după 24 ore de cultivare și în  $5,6 \pm 3,8$  cazuri după 48 ore de cultivare ( $p < 0,001$ ).

Așadar rezultatele investigațiilor efectuate au demonstrat că indicii de viabilitate ai spermatozoizilor în secretul hidrosalpinxului sunt mult mai reduși decât în mediul de cultivare. Aceste date indică un efect spermatotoxic accentuat al lichidului din hidrosalpinx asupra migrației spermatozoizilor la pacientele cu infertilitate tubară afectate de hidrosalpinx. Considerăm că aceste efecte nefavorabile sunt determinate de dezechilibrul biologic și imunologic al secretului tubar.

Studiul dat a inclus și evaluarea eficacității reproducerii asistate la pacientele cu infertilitate tubară, în funcție de nivelul obstrucției trompelor uterine. De aceea în loturile pacientelor cu obstrucție tubară ampulară și cu hidrosalpinx, rezultatele procedurii FIV au fost estimate în subloturile cu sau fără clemarea proximală preventivă a trompelor uterine. Stimularea ovulației și fertilizarea oocitelor a fost similară la grupurile de paciente incluse în studiu.

Rata sarcinilor clinice obținute a fost:  $43,4 \pm 5,7\%$  la pacientele din lotul 1 (obstrucție tubară proximală),  $28,8 \pm 5,4\%$  la pacientele din lotul 2 (obstrucție tubară ampulară) și  $11,5 \pm 4,4\%$  la pacientele din lotul 3 (hidrosalpinx). Clemarea/înlăturarea laparoscopică a trompelor uterine a sporit considerabil șansele de obținere a sarcinii la femeile cu obstrucție tubară ampulară și hidrosalpinx. Astfel, rata sarcinii obținute prin FIV în lotul de paciente (52) cu obstrucție tubară ampulară, ce au efectuat clemare tubară preventivă a fost de  $44,2 \pm 6,9\%$ , iar a celor (50) cu hidrosalpinx ce au recurs la tubectomie de  $36,7 \pm 6,3\%$ .

Aceste rezultate clinice demonstrează că la pacientele cu obstrucție tubară ampulară și cu hidrosalpinx bila-

teral ce nu au efectuat clemarea tubară profilactică rata de obținere a sarcinii a fost mai redusă. Pacientele care au recurs la clamare tubară preventivă au beneficiat de șanse mult mai mari de obținere a sarcinii. Cu toate acestea, pacientele din lotul cu hidrosalpinx bilateral, care au recurs la tubectomie înainte de procedura FIV au avut totuși o rată a sarcinilor clinice mai mică. Considerăm că un impediment important în calea tratamentului infertilității tubare cu formare de hidrosalpinx îl constituie autoimunitatea reproductivă, care trebuie luată în considerare la etapa de pregătire către reproducerea asistată.

**Conceptul actualizat despre etiopatogenia infertilității tubare.** La momentul actual în literatura de specialitate au fost propuse câteva teorii menite să explice influența negativă a hidrosalpinxului asupra procesului reproductiv. Se consideră că secretul tubar din hidrosalpinx poate afecta procedura de fertilizare in vitro pe două căi: efect embriotoxic și acțiune nefavorabilă asupra implantării embrionului. În același timp, până în prezent nu e formulat un concept integrat, ce ar combina verigile principale ale etiopatogeniei infertilității tubare.

Studiile efectuate de noi au permis a lansa un nou concept patogenetic al dereglărilor reproductivă cauzate de hidrosalpinx (Fig. 1).

Acest concept se bazează pe următoarele puncte-cheie:

**Punctul 1. Chlamydia trachomatis e principalul factor etiologic al formării hidrosalpinxului tubar.**

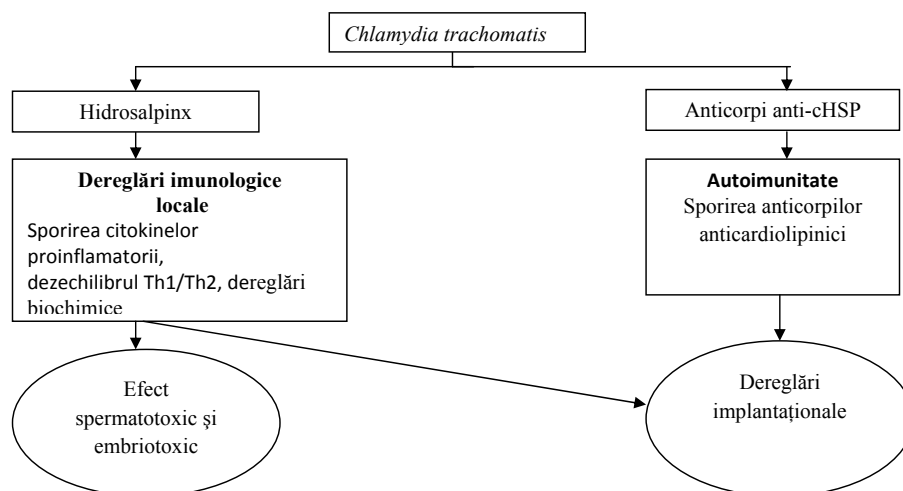
Studiile efectuate de noi au relevat că din spectrul de infecții urogenitale *Chlamydia trachomatis* se asociază cel mai frecvent cu infertilitatea tubară și în special (75%) cu formare de hidrosalpinx.

**Punctul 2. Formarea hidrosalpinxului condiționează modificări imunologice și biochimice ale secretului tubar.** Rezultatele obținute de noi demonstrează o sporire semnificativă a citokinelor în secretul tubar, cu modificarea compoziției biochimice.

a) *Sporirea citokinelor proinflamatorii.* În urma cercetărilor am stabilit că formarea de hidrosalpinx induce sporirea concentrației citokinelor proinflamatorii: IL1 $\beta$ , IL6 și TNF-. Secreția acestor citokine se asociază cu inflamație, distrugere tisulară, moarte celulară. De asemenea, citokinele proinflamatorii pot afecta și procesul reproductiv feminin.

b) *Dezechilibrul citokinelor Th1/Th2.* Studiul dat a depistat o sporire a citokinelor Th1 (IFN- $\gamma$ , IL-2) în secretul tubar. În același timp, secreția citokinelor Th2 (IL4) a fost normală. Se știe că Th1 și respectiv Th2 sunt principalele fenotipuri ale limfocitelor CD4+ (limfocite T helper), cu efecte opuse asupra menținerii sarcinii: Th2 favorizează menținerea sarcinii, iar Th1 cauzează dereglări implantaționale și avort spontan.

c) *Modificarea compoziției biochimice a secretului tubar.* În caz de hidrosalpinx, secretul tubar suportă modificări biochimice importante, caracterizate, pe de o parte, prin avansarea pH-ului și a nivelului de bicarbonați și, pe de altă parte, prin scăderea osmolarității, a concentrației de calciu, glucoză și de lactați. Acest dezechilibru



**Fig.1. Conceptul actualizat despre etiopatogenia infertilității tubare**

biochimic tubar creează condiții nefavorabile pentru fertilizarea și pentru dezvoltarea embrionară: insuficiența de substanțe nutritive, mediu alterat și toxic.

**Punctul 3. Infertilitatea tubară se asociază cu dereglări autoimune reproductive.** Studiul dat a stabilit o corelație semnificativă între gradul de afectare tubară și creșterea titrului de anticorpi cHSP și de anticorpi anticardiolipinici.

a) *Autoimunitatea anti-cHSP.* Cercetările efectuate de noi au determinat că aproximativ jumătate dintre pacientele cu infertilitate tubară cu formare de hidrosalpinx au un titru sporit al anticorpilor anti-cHSP. De asemenea, a fost stabilită prezența unui titru înalt al cHSP și în secretul din hidrosalpinx. Se știe că inducerea formării anticorpilor cHSP e condiționată de persistența cronică a *Chlamydiei trachomatis*. Prezența cHSP constituie un factor de risc pentru sarcina ectopică și avortul spontan. Presupunem că efectul nefavorabil al cHSP asupra procesului reproductiv poate fi exercitat și prin inducerea de către cHSP a formării anticorpilor anticardiolipinici.

b) *Anticorpii anticardiolipinici.* Conform datelor obținute de noi, pacientele cu infertilitate tubară, în special cu formare de hidrosalpinx, prezintă un titru sporit și o incidență mai înaltă de depistare a autoanticorpilor anticardiolipinici. Prezența anticorpilor anticardiolipinici e în strânsă corelație cu seropozitivitatea la *Chlamydia trachomatis* și cu persistența anticorpilor anti-cHSP. Se știe că prezența anticorpilor anticardiolipinici denotă o manifestare a sindromului antifosfolipidic, cu consecințe nefavorabile pentru evoluția sarcinii: eșecul procedurii FIV, sarcină oprită în evoluție. Conform conceptului prezentat de noi, anticorpii anti-cHSP sunt inductori ai formării anticorpilor anticardiolipinici care, la rândul lor, cauzează dereglări implantaționale.

**Punctul 4. Prezența hidrosalpinxului exercită un efect spermatotoxic și embriotoxic și cauzează dereglări implantaționale.** Rezultatele obținute de noi au demonstrat că prezența hidrosalpinxului este un factor nefavorabil pentru reproducere, inclusiv pentru fertiliza-

rea in vitro. Considerăm că aceste efecte adverse sunt determinate de alterarea imunologică și biochimică a secretului tubar, asociată cu autoimunitate reproductivă și realizată prin următoarele mecanisme:

a) *Efect spermatotoxic.* Rezultatele investigațiilor noastre au arătat că suplimentul hidrosalpinxului în cultura spermatică inhibă considerabil migrația spermatozoizilor și afectează procesul de fertilizare a ovocitelor.

b) *Efect embriotoxic.* Conform datelor literaturii, secretul hidrosalpinxului exercită un efect nociv asupra embrionilor obținuți de la șoareci. Presupunem efectul embriotoxic al hidrosalpinxului și asupra embrionilor umani. Aceste supoziții sunt confirmate indirect de următoarele date. Cultura embrionară e mult mai sensibilă decât cultura spermatică la acțiunea factorilor nocivi. Deci probabilitatea divizării și a dezvoltării embrionare e și mai redusă în cazul cultivării embrionilor în secretul tubar.

c) *Dereglări implantaționale.* Cercetările efectuate de noi demonstrează cu certitudine o rată implantațională mai mică la pacientele cu hidrosalpinx bilateral. Considerăm că dereglările implantaționale la pacientele cu hidrosalpinx sunt condiționate de hidrerea endometrială, ce se atestă frecvent în aceste cazuri, de dezechilibrul Th1/Th2 și de anticorpii anticardiolipinici.

**Algoritmul de diagnostic al pacientelor cu infertilitate tubară.** Patologia tubo-peritoneală constituie o formă importantă a infertilității, care necesită efectuarea unui diagnostic specific. În condițiile actuale, principalele metode de diagnostic al infertilității tubare sunt histerosalpingografia și laparoscopia. Însă în literatură au apărut suficiente publicații care relatează despre informativitatea redusă a histerosalpingografiei în evaluarea permeabilității trompelor uterine. De aceea, majoritatea specialiștilor în domeniu consideră că laparoscopia este cea mai adecvată metodă de diagnostic al patologiei pelvine, inclusiv al impermeabilității tubare. Pe de altă parte, nu putem considera laparoscopia drept metodă absolută de diagnostic al infertilității tubo-peritoneale, deoarece ea nu furnizează informații despre starea funcțională a



trompelor uterine. Iată de ce, în ultimii ani tot mai mulți autori consideră că diagnosticul infertilității trebuie să fie completat cu teste suplimentare, care să ofere informații despre capacitatea antatomo-morfo-funcțională a trompelor uterine.

Ținând cont de aceste circumstanțe, un obiectiv important al studiului dat l-a constituit optimizarea tacticii de diagnostic al infertilității tubare prin efectuarea unui diagnostic suplimentar, care să ofere informații și despre aspectele imunologice ale sistemului reproductiv și despre capacitatea funcțională a trompelor uterine de a asigura procesul de fertilizare a gameților și de dezvoltare embrionară timpurie.

Noi ne-am propus să eșalonăm diagnosticul infertilității tubare în 3 etape.

### **Etapa 1. Diagnostic inițial**

La prima etapă, pentru evaluarea stării trompelor uterine, se propun următoarele metode de diagnostic: colectarea datelor anamnestice, controlul pelvin, ultrasonografie și controlul infecțiilor urogenitale.

a) *Date anamnestice.* Se vor obține informații despre următoarele date ale anamnezei, care ar putea sugera un proces inflamator pelvin: acuze de dureri pelvine cronice, leucoree vaginală, infecții sexual-transmisibile, operații pelvine, sarcină ectopică, complicații post-partum sau post-avortum, utilizarea în scop de contracepție a dispozitivului intrauterin ș.a.

b) *Control pelvin.* Examinarea pelvină va exclude o infecție cervico-vaginală, va evalua starea uterului și a anexelor, cu evidențierea semnelor caracteristice unei infecții urogenitale: uter fixat și imobil, anexe mărite și sensibile la palpație.

c) *Ultrasonografie.* Ultrasonografia e o metodă informativă de evaluare a organelor genitale interne. În caz de infertilitate tubară, prin intermediul ei se poate depista cu certitudine hidrosalpinxul și hidrorea endometrială.

d) *Controlul infecțiilor urogenitale.* Se recomandă, pe lângă frotiul vaginal, să fie efectuate testele culturale și serologice la infecția urogenitală și în special la *Chlamydia trachomatis*.

### **Etapa 2. Diagnostic de bază**

Principalele metode de diagnostic al infertilității tubare sunt histerosalpingografia și laparoscopia.

a) *Histerosalpingografie.* Pentru evaluarea permeabilității trompelor uterine se poate recurge inițial la efectuarea histerosalpingografiei. Ținând cont însă de rata înaltă a rezultatelor fals-pozitive și fals-negative ale histerosalpingografiei, se va apela la efectuarea în primul rând a laparoscopiei atunci când este suspectată o obstrucție tubară.

b) *Laparoscopie.* Este cea mai informativă metodă de diagnostic al infertilității tubare. Ea permite evaluarea vizuală a stării trompelor uterine, depistarea nivelului obstrucției tubare și a gradului de răspândire a procesului aderențial pelvin. În caz de depistare a obstrucției tubare, în special a hidrosalpinxului tubar, se va recurge la metode suplimentare de diagnostic.

### **Etapa 3. Diagnostic suplimentar**

Pacientele cu diagnosticul stabilit de infertilitate tubară trebuie să recurgă la un diagnostic al autoimunității reproductive, iar în caz de hidrosalpinx - la studierea parametrilor biochimici, imunologici și culturali ai secretului tubar.

a) *Diagnosticul autoimunității reproductive.* Pentru evaluarea dereglărilor autoimune reproductive se recomandă efectuarea testelor serologice la anticorpii anti-cHSP și a anticorpilor anticardiolipinici. Acest diagnostic va stabili indicațiile pentru terapia imunosupresivă și antiagregantă înainte de procedura de fertilizare in vitro.

b) *Evaluarea secretului tubar.* În caz de hidrosalpinx bilateral se recomandă evaluarea de laborator a secretului tubar, aspirat cu ajutorul ecografiei transvaginale sau pe cale laparoscopică. Ulterior, se vor studia: parametrii biochimici (pH, osmolaritate, bicarbonați, glucoză, Ca<sup>+</sup> Na<sup>+</sup>), citokinele secretorii (IL1β, IL2, IL6, TNF-α, IFN-γ) și se va efectua testul de viabilitate a spermatozoizilor în lichidul colectat din hidrosalpinx. Datele obținute vor diferenția cazurile clinice ce au nevoie de tubectomie/clemare tubară înainte de reproducerea asistată

**Algoritmul de conduită a infertilității tubare.** Cercetările efectuate de noi au permis să propunem un algoritm de conduită a pacientelor cu infertilitate tubară, care include câteva etape consecutive (fig.1).

**Etapa 1. Tratament conservator.** Pacientelor cu semne clinice și de laborator ale infecției uro-genitale li se va indica un tratament antiinflamator cu antibiotice, imunomodulatorii și fizioterapie etc. Se recomandă tratamentul concomitent al partenerilor sexuali.

Lipsa efectului Lipsa efectului

**Etapa 2. Tratament laparoscopic.** Modalitatea de tratament endoscopic al infertilității tubare va depinde de forma clinică a obstrucției tubare depistate.

a) *Obstrucție tubară ampulară.* Femeilor cu impermeabilitate tubară ampulară li se va recomanda ca primă măsură efectuarea salpingoovariolizisului. În caz de insucces al operațiilor endoscopice, li se va propune reproducerea asistată.

b) *Hidrosalpinx bilateral.* Dacă în urma efectuării histerosalpingografiei se va stabili diagnosticul de hidrosalpinx, se va recomanda recurgerea la reproducerea asistată cu înlăturarea trompelor uterine pe cale laparoscopică.

**Etapa 3. Reproducere asistată.** Tactica de pregătire pentru reproducerea asistată va depinde în mare măsură de nivelul obstrucției tubare depistate, de prezența autoimunității, de starea imunologică și biochimică a secretului tubar.

a) *Obstrucție tubară ampulară.* Pacientelor cu obstrucție tubară ampulară li se va indica reproducerea asistată, iar în lipsa efectului, se va recomanda clemarea proximală istmică a trompelor uterine.

b) *Hidrosalpinx bilateral.* În caz de hidrosalpinx bilateral, înainte de efectuarea procedurii FIV, se va re-

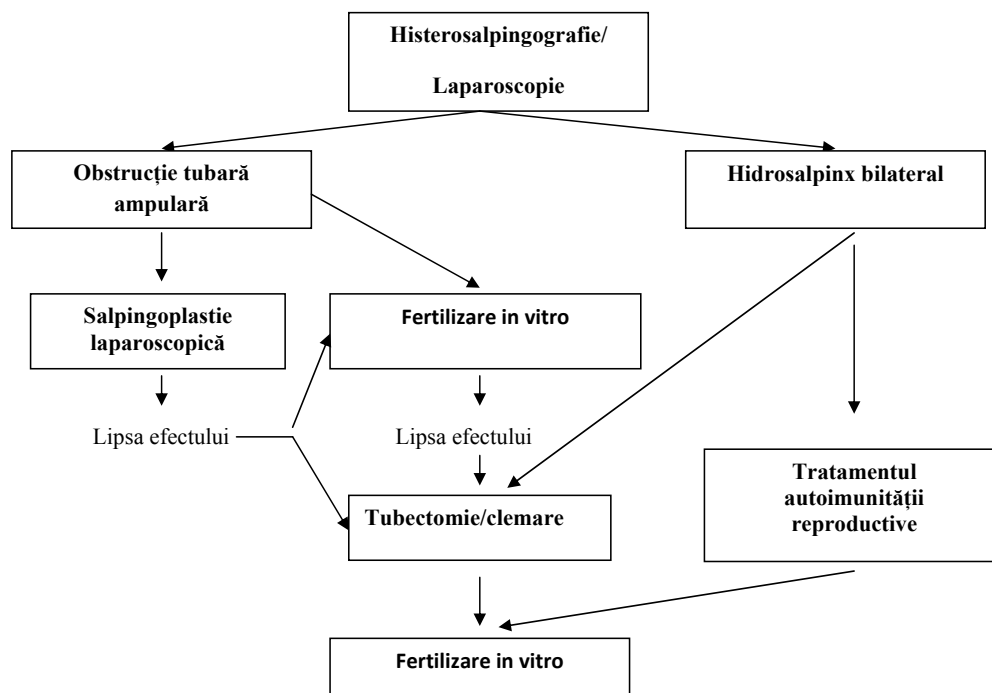


Fig.2. Conduita pacientelor cu obstrucție tubară ampulară

curge la înlăturarea laparoscopică a trompelor uterine. Dacă pacienta nu este de acord cu intervenția recomandată, preliminar se va aspira secretul din hidrosalpinx pentru studiul imunologic și cel biochimic. În dependență de starea funcțională a secretului tubar se va determina conduita: reproducere asistată cu/sau fără înlăturarea trompelor.

c) *Tratamentul autoimunității reproductive.* Pacientelor cu infertilitate tubară asociată cu titru înalt al anticorpilor anti-cHSP și anti-cardiolipinici li se va recomanda un tratament preconcepțional cu corticosteroizi (prednisolon 2,5-5 mg/zi) și cu antiagreganți (aspirină 75-80 mg/zi), care va fi continuat și în termenele incipiente ale sarcinii.

#### Concluzii:

1. Pacientele cu infertilitate și obstrucție tubară ampulară (în special cu formare de hidrosalpinx) au o incidență sporită de depistare a anticorpilor anti-cHSP și a anticorpilor anticardiolipinici. Dezvoltarea autoimunității reproductive e condiționată de persistența cronică în organism a *Chlamydiei trachomatis*.

2. Infecția chlamidiană tubară, pe lângă afecțiunile severe anatomo-morfologice, condiționează modificări imunologice și biochimice ale secretului tubar, ce se manifestă prin sporirea semnificativă a citokinelor proinflamatorii, dezechilibrul citochinelor Th1/Th2, creșterea pH-ului și al nivelului de bicarbonați, scăderea osmolarității, a concentrației de calciu, glucoză și de lactați.

3. Dezechilibrul imunologic și biochimic tubar asociat cu autoimunitatea reproductivă creează condiții nefavorabile pentru fertilizarea oocitelor, dezvoltarea embrionară și pentru implantarea blastocistului.

4. Femeile cu obstrucție tubară ampulară vor fi îndreptate direct spre reproducerea asistată, iar în lipsa efectului așteptat, li se va recomanda clemarea proximală istmică a trompelor uterine. În caz de hidrosalpinx bilateral, înainte de efectuarea procedurii FIV, se va recurge la înlăturarea trompelor uterine pe cale laparoscopică.

5. Pacientelor cu infertilitate tubară asociată cu titru înalt al anticorpilor anti-cHSP și anti-cardiolipinici li se va recomanda un tratament preconcepțional cu corticosteroizi și antiagreganți, care va fi continuat și în timpul sarcinii.

#### Bibliografie

1. Aguilar J., Reyley M. The uterine tubal fluid: secretion, composition and biological effect. *Anim. Reprod.* 2005, v.2, n2, p.91-105.
2. Andersen, A.N., Lindhard, A., Loft, A. et al. (1996) The infertile patient with hydrosalpinges – IVF with or without salpingectomy? *Hum. Reprod.*, 11, 2081–2084.
3. Camus, E., Poncelet, C., Goffinet, F. et al. Pregnancy rates after IVF in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: meta-analysis of published comparative studies. *Hum. Reprod.*, 1999, Vol. 14, p.1243-1249.
4. Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998 Jan 23; 47(RR-1): 1-111
5. Chan L.Y., Chiu P.Y., Cheung L.P. et al. A study of teratogenicity of hydrosalpinx fluid using a whole rat embryo culture model. *Hum. Reprod.*, 2003, Vol. 18, p.955-958.

6. *Hotineanu A.* Infertilitatea tubară: particularitățile clinico-imunologice și tratamentul prin reproducerea asistată. Teza de doctor în medicină. Chișinău, 2008.

7. *Johnson N.P., Mak W., Sowter M.C.* Laparoscopic salpingectomy for women with hydrosalpinges enhances the success of IVF: a Cochrane review. *Hum. Reprod.*, 2002, Vol.17, p.543 – 548.

8. *Lass, A.* (1999) What effect does a hydrosalpinx have on assisted reproduction? What is the preferred treatment for hydrosalpinges? The ovary's perspective. *Hum. Reprod.*, 14, 1674–1677.

9. *Marana, R., Catalano, G.F., Muzii, L. et al.* (1999) The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery. *Hum. Reprod.*, 14, 2991–2995.

10. *McCormack WM:* Pelvic inflammatory disease. *N Engl J Med* 1994 Jan 13; 330(2): 115-9.

11. *Ng, E.H.Y., Ajonuma, L.C., Lau, E.Y.L. et al.*

(2000) Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. *Hum. Reprod.*, 15, 772–777.

12. *Puttemans, P., Campo, R., Gordts, S. and Brokens, I.* Hydrosalpinx and ART: hydrosalpinx|functional surgery or salpingectomy. *Hum. Reprod.*, 2000, Vol. 15, 1427-1430.

13. *Spandorfer, S.D., Liu, H.C., Neuer, A. et al.* (1999) The embryo toxicity of hydrosalpinx fluid is only apparent at high concentrations: an *in vitro* model that simulates *in vivo* events. *Fertil. Steril.*, 71, 619–626.

14. *Strandell, A. and Lindhard, A.* (2000) Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum. Reprod.*, 15, 2072-2074.

15. *Westrom L.W.* Chlamydia and its effect on reproduction. *Journal of the British Fertility Society*, 1996, vol.1. no.1, p. 23-30.

Recepționat 05.08.2010



## PAGINILE ISTORIEI



© Mark Ștemberg

Mark Ștemberg

### NICOLAE TESTEMIȚANU – PERSOANĂ NEORDINĂRĂ

*Catedra de obstetrică și ginecologie FECMF USMF "Nicolae Testemițanu" (sef. O. Cernetechi)*



În rândurile pleadei glorioase a rectorilor Universității de Stat de medicina și farmacie a RM loc de cinste ocupă, pe bună dreptate, profesorul Nicolae Testemițanu.

“Numele acestui om este pentru noi foarte prețios și drag. El întruchiează puritatea cugetului și romantica anilor 60, orientarea spre fapte bune în îmbinare cu intenții rezonabile. Profesorul Nicolae Andrei Testemițanu se distinge prin atitudine strictă, uneori aspră, față de sine și subalterni și o bunătate inepuizabilă, transformarea intereselor științifice în rezultate practice și cerințe culturale extinse, o cinste extrem de riguroasă, dragoste profundă față de Patrie – Moldova și respect sincer față de alte popoare. El a fost moldovean după proveniență și internaționalist după convingeri... Sensibil, îngrijit, întotdeauna sobru în toate, planificând cumpănit fiecare pas al său și al colectivului condus de el, bucurându-se de fiecare posibilitate de a comunica cu colegii săi despre ceva ce nu ținea de lucru, ca de la om la om, aspru în aparență, chiar posac, putea să rădă până la lacrimi de o glumă... – iată doar unele trăsături ce constituie portretul unui om extraordinar, umanist în sensul adevărat al acestui

cuvânt, medic, savant, pedagog, organizator al Ocrotirii Sănătății – Nicolae Testemițanu, personalitate în multe privințe neobișnuită, incomparabilă, lipsa căreia e simțită atât de mult în prezent pentru toți cei care l-au cunoscut” (E.P.Popușoi și coaut., 1987).

N.A.Testemițanu s-a născut în a.1927 într-o familie de țărani, în satul Ochiul-Alb, raionul Râșcani. După absolvirea școlii a susținut examenele de admitere la Institutul de Stat de Medicină din Chișinău, pe care l-a absolvit cu mențiune în a.1951. Probabil însuși destinul a voit ca Domnia Sa să devină medic.

Activitatea de muncă și-a început-o în calitate de medic secundar al secției Chirurgie a Spitalului raional din Râșcani. În a..1954 după absolvirea secundariatului clinic deține funcția de asistent al catedrei Chirurgie Generală a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Concomitent cu secundariatul clinic și mai târziu conduce secția medico-sanitară a MAI al RSSM. Ulterior, în a.1955 este numit șef al Spitalului Clinic Republican. Direcțiile principale ale activității lui în acest post au fost dezvoltarea asistenței medicale specializate pentru populația din localitățile rurale și a sistemului de specialiști – curatori, participarea activă la reorganizarea verigii raionale a Ocrotirii Sănătății.

În a.1953, când în republică pentru prima dată a început a se edita revista medicală “Ocrotirea Sănătății”, N.A.Testemițanu a stat la bazele ei și a fost primul redactor principal.

După susținerea tezei de doctor în științe medicale în a.1959, docentul N.A.Testemițanu a fost numit director al Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În acest post Domnia Sa s-a manifestat ca organizator de excepție, decis și intransigent, al învățământului medical superior. În concordanță cu cerințele ocrotirii sănătății practice din republică a deschis Facultățile de Stomatologie, Igienă și Sanitarie, a inaugurat Facultatea de Perfecționare a Medicilor și a creat premise pentru deschiderea Facultății Farmacie.

Ținând cont de necesitatea pregătirii cadrelor medicale dintre reprezentanții naționalității băștinașe, a pus temeliile instruirii studenților în 2 limbi – română și rusă. A trimis în instituțiile de cercetări științifice ale fostei Uniuni un grup mare de absolvenți și profesori autohtoni pentru studiile în aspirantură și doctorantură. În legătură cu creșterea institutului a extins bazele de cercetări științifice din contul construcției capitale, a asigurat construcția a 2 blocuri din corpul principal, a pus temeliile construcției corpului morfologic, LCCȘ. Se preocupa cu deosebită tandrețe de traiul studenților, a continuat construcția căminelor studențești și a pus bazele construcției taberei sportive de odihnă în Sergheevka. Toate acestea au contribuit la ameliorarea

calitativă a procesului curativ, a activității de cercetări științifice nu doar la unele catedre, ci în întregime în institut. S-a îmbunătățit modul de viață al studenților.

Capacitățile organizatorice neordinare ale profesorului N.A.Testemițanu au fost evaluate la justa lor valoare de către conducerea republicii și în a. 1963 a fost numit în postul de Ministru al Sănătății al RSSM, concomitent fiind șef al catedrei Traumatologie, Ortopedie și Chirurgie de Campanie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău.

În 5 ani de activitate în funcția de Ministru al Sănătății al RSSM., N.A.Testemițanu a reușit să facă mult pentru asigurarea sistemului de Ocrotire a Sănătății cu cadre medicale, lucrători medicali medii, bază tehnico-materială și în linii generale, pentru sporirea calității asistenței medicale prestată populației din republică.

După susținerea cu succes a tezei de doctor habilitat (doctorantura, 1968-1970) și conferirea titlului didactic de profesor, N.A.Testemițanu în a.1973 a fost ales prin concurs șef al catedrei Igienă Socială nr.1 și organizarea Ocrotirii Sănătății a Universității de Stat de Medicină din Chișinău, pe care a condus-o timp de 15 ani până în 1986. În acești ani s-a manifestat ca un savant talentat, pedagog și organizator al procesului de studii. Printre cele 220 de lucrări publicate, inclusiv 10 monografii, deosebit de valoroasă, sub aspect științific și practic a fost lucrarea “Argumentarea științifică a lichidării deosebirilor esențiale în nivelurile de asistență medicală populației orășenești și rurale”, care a fost și tema tezei de doctor habilitat. Sub conducerea științifică a profesorului N.A. Testemițanu au fost susținute 4 teze de doctor habilitat și 10 de doctor în medicină, majoritatea abordând cele mai importante probleme de igienă socială.

Din inițiativa și sub conducerea nemijlocită a profesorului N.A.Testemițanu a fost fondat laboratorul pentru elaborarea continuă a temei menționate, muzeul de istorie al ISMC. De subliniat că această catedră condusă de Domnia Sa reprezenta un centru științifico-coordonator al fostei Uniuni privind problema dată.

Profesorul N.A. Testemițanu îmbina armonios activitatea de cercetare științifică cu cea socială. A fost ales deputat în Sovietul Suprem al RSSM de legislatura a 6-a și a 7-a. A activat în calitate de deputat al Consiliului Orașenesc Chișinău. A fost ales membru al conducerii Societății Unionale a traumatologilor și ortopezilor, președintele secției Igienă Socială și organizare a ocrotirii sănătății, a sectorului moldovenesc VNOG, a comisiei republicane de soluționare a problemelor “Igiena socială, organizarea și conducerea ocrotirii sănătății”, președintele Societății științifice republicane

a social-igieniștilor și organizatorilor ocrotirii sănătății, președinte al Societății de prietenie sovieto-cehoslovacă.

Profesorul N.A. Testemițanu era înzestrat de la natură cu cele mai frumoase calități, pe care le poate avea un om, era o personalitate complexă. Avea darul de a intra rapid în contact cu oamenii, îi înțelegea, ceea ce-i atrăgea spre el. Era interesant și ușor să conlucrezi cu el, în pofida cerințelor lui exigente, precum și pur și simplu să comunici. Era un conducător accesibil și modest, la directorul Nicolae Testemițanu te puteai adresa cu orice problemă. Deși erau fixate orele de audiență cu publicul, dacă vreun colaborator ori student avea urgentă nevoie să vină în audiență supraprogram, nu refuza niciodată pe nimeni, îl asculta pe fiecare. Convorbirea decurgea ca de la egal la egal, era sincer, deschis, nu evita răspunsurile directe la întrebarea vizitatorului, chiar dacă problema era mult prea complicată, însă dacă se oferea să acorde ajutor, se ținea de cuvânt. În acele cazuri când rugămintea ieșea din limitele competenței sale sau nu putea să o satisfacă, spunea deschis, fără a induce în eroare pe vizitator. În orice caz maniera lui de a purta convorbirea avea un caracter respectuos, indiferent de statutul social al vizitatorului. Te lăsa profund surprins omenia incomensurabilă, atitudinea binevoitoare și atenția față de oameni.

Față de critică și autocritică directorul Nicolae Testemițanu avea o poziție obiectivă. La critica persoanei sale întotdeauna reacționa netendentios, adecvat.

Pentru directorul Nicolae Testemițanu interesele studenților erau mai presus de orice. Întotdeauna manifesta față de ei o grijă părintească, conștient de faptul că nu tuturor celor care locuiau în cămin părinții le puteau acorda ajutor material și, în calitate de director al institutului, în măsura posibilităților avea menirea să le acorde suport, să le ușureze viața cât de cât. Îi ajuta pe studenți și cu cuvântul, și cu fapta. Studenții, la rândul lor, îl prețuiau și îl stimau.

Adesea participam la lucrările Comisiei de stat de repartizare a absolvenților institutului. Președintele comisiei tradițional era directorul N.A. Testemițanu. Și în acest caz se manifesta ca un om care gândește magistral și în perspectivă. Insista ca în fișa personală a absolventului să fie toată documentația, ce oferea o informație deplină despre studiile sale la institut, și desigur, despre starea familială. Directorul întotdeauna lua cunoștință de fișa personală a fiecărui absolvent pentru ca în mod direct la repartizare să poată decide constructiv soarta tânărului specialist. Profesorul Nicolae Testemițanu îmbina iscusit și omenește interesele ocrotirii sănătății practice a republicii și cele

personale ale tânărului specialist. Datorită acestui fapt refuzuri din partea comisiei practic nu erau.

Odată am fost prezent în cabinetul directorului, când instruia o grupă de pedagogi băștinași, pe care îi repartiza la muncă în instituțiile medicale și la cercetări științifice din fosta Uniune, îi trimitea la doctoratură. Dorindu-le succese, a accentuat că ei vor constitui rezerva viitorilor șefi de catedră în cazul când această funcție va fi vacantă. Până atunci nici un fel de situații de conflict nu trebuie să apară, deși conduceau catedrele savanți din generația mai în vârstă .

Este uimitoare atitudinea binevoitoare a profesorului N.A. Testemițanu față de persoanele din generația mai în vârstă, față de colegi și tendința de a face bine oamenilor. În acest context se aduce aminte conversația cu profesorul L. Gladîrevschi, în trecut conducătorul catedrei de traumatologie a ISMC, în care lucra N.A. Testemițanu. La acea vreme profesorul L. Gladîrevschi se pensionase și locuia la Moscova. Aducându-ne aminte de perioada de muncă comună în institut, L. Gladîrevschi a rostit multe cuvinte de recunoștință la adresa profesorului N.A. Testemițanu pentru atitudinea grijulie față de el după încetarea activității la institut. Cuvinte calde despre omenia și bunăvoința profesorului N.A. Testemițanu a exprimat și A.V. Arutiunean, caruia ultimul i-a transmis monografia sa.

Au rămas în memorie aforismele lui, Nicolae Testemițanu, care nu și-au pierdut valoarea nici în prezent: “Omul trebuie să rămână om, indiferent de cum se schimbă circumstanțele,” sau “Nu doar binele, ci și răul trebuie răsplătit cu bine”. S-ar părea că sunt niște adevăruri banale, dar ce semnificație comportă! Aceste fraze îl caracterizează pe autorul lor ca pe un om extrem de onest. Orice post ar fi ocupat – medic-șef al Spitalului Clinic Republican, director al Institutului de Medicină, Ministru al Ocrotirii Sănătății sau șef de catedră, întotdeauna era deschis și accesibil, nu-și schimba atitudinea față de oameni și ei îi răspundeau cu același respect.

Pe parcursul mai multor ani, soarta lui Nicolae Testemițanu s-a aranjat diferit. Indiferent de circumstanțe, continua să rămână un om de o corectitudine exemplară, Om cu literă mare. Era o personalitate marcantă, ce poseda talent organizatoric deosebit, energie inepuizabilă, capacitate de muncă uimitoare. Iată de ce am considerat onoare pentru mine de a completa pagina Memoriei cu cele povestite despre acest om neordinar, numele căruia îl poartă Alma Mater. Către aniversarea a 10 ani din ziua morții profesorului N.A. Testemițanu i-am dedicat editarea manualului ”Ginecologie neoperatorie”, distins cu Premiul de Stat al RSSM.

Pentru activitate fructuoasă și dăruire de sine,

profesorul N.A. Testemițanu a fost decorat cu ordinele “Drapelul Roșu de Muncă”, “Insigna de Onoare” și multe medalii comemorative, a devenit Laureat al Premiului de Stat al RSSM în domeniul științei și tehnicii.

N. A. Testemițanu a trăit o viață deosebită. Fecior de țăran, a ajuns un savant remarcabil, profesor, organizator de seamă al învățământului medical și ocrotirii sănătății din RSSM. Prin operele sale științifice, proiectele de anvergură națională el a înscris o pagină de glorie în igiena socială și organizarea ocrotirii sănătății. Poseda posibilități potențiale mari..., însă pe 20 septembrie 1986 a decedat subit.

Tot ce a făcut acest misionar al culturii naționale, a făcut cu demnitate și dragoste pentru popor.

Drept recunoaștere a aportului considerabil al profesorului N.A. Testemițanu în sistemul de organizare a ocrotirii sănătății și învățământului medical superior în scopul eternizării memoriei, prin Hotărîrea Guvernului Republicii Moldova în a.1990 Universității de Stat de Medicină și Farmacie i-a fost conferit numele “Nicolae Testemițanu”. Prin Hotărîrea Parlamentului din 27 iunie 2003 a fost instituită medalia “Nicolae Testemițanu”. Această necesitate a fost motivată în felul următor: “Instituirea acestei medalii va fi prinosul nostru de recunoștință dat acestei personalități notorii, care prin eforturi deosebite a contribuit substanțial la dezvoltarea

sistemului de instituții medicale, în care și-au recăpătat sănătatea, capacitatea de muncă și dragostea de viață mii de oameni”.

Medalia “Nicolae Testemițanu” va fi conferită:

- pentru merite deosebite în dezvoltarea ocrotirii sănătății, farmacologiei, balneologiei și medicinei preventive;

- pentru contribuție substanțială la dezvoltarea științei medicale, la implementarea realizărilor științifice în practica ocrotirii sănătății, la pregătirea cadrelor de cercetători științifici și a specialiștilor de înaltă calificare în domeniul medicinei;

- pentru activitate organizatorică și metodicodidactică prodigioasă;

- pentru participare activă la realizarea politicii sociale de stat.

«Nicolae Testemițanu prin tot ce a dovedit să facă, a coborât în legendă. A coborât pentru că legendele despre dumnealui le nasc oamenii simpli, apoi ele urcă în cercurile de sus ale elitei, continuând astfel să perpetueze în timp (I.Stici «Nicolae Testemițanu – viguros stejar al nemului», 2007)».

În ajunul jubileului de 65 ani a USMșiF a RM «Nicolae Testemițanu» a fost decorat (postmortem) cu «Ordinul Republicii». Senatul USMșiF a decis de a instala bust iminentului Savant Nicolae Testemițanu pe teritoriul universității.

PAGINILE ISTORIEI  
NICOLAE TESTEMIȚANU – PERSOANĂ NEORDINARĂ

