

3 (67) ■ 2015

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

ARTICOLE ORIGINALE

ORIGINAL PAPAERS

- Gh. Paladi, Olga Cernetchi, Aliona Bogdan-Moraru** 3
NAȘTEREA PREMATURĂ LA TERMENE DE GESTAȚIE ÎNTRE 22-28 SĂPTĂMÂNI, ASPECTE MEDICO-SOCIO-DEMOGRAFICE
- Iurie Dondiu** 13
EVALUAREA POTENȚIALULUI CADRELOR DE MEDICI OBSTETRICIENI-GINECOLOGI DIN MATERNITĂȚILE REPUBLICII MOLDOVA
- Valentina Rotaru** 19
ANALIZA FACTORILOR DE RISC ÎN APARIȚIA MALFORMAȚIILOR RENOURINARE LA COPII
- Iurie Dondiu** 25
ASIGURAREA POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA CU CADRE DE MEDICI OBSTETRICIENI-GINECOLOGI
- Tighineanu Olga** 30
MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES AUX ENFANTS DANS LE CADRE DE LA CLASSIFICATION DE PARIS 2010
- O.I. Godovanets** 37
ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ С ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ
- Dorina Rotaru** 40
ENTEROCOLITA ULCERO-NECROTICĂ LA PREMATURE
- Nadejda Codreanu, Ștefan Gațcan, Cristina Mursiev** 49
EVALUAREA BOLII VARICOASE ÎN CALITATE DE MARKER SUROGAT AL STĂRILOR TROMBOFILICE ÎN SARCINĂ
- Timosco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria** 54
STAREA BACTERIOCENOZEI INTESTINALE CA FACTOR DE SEMNALIZARE A DEREGLĂRILOR ÎN SĂNĂTATE
- Gh. Paladi, Olga Cernetchi, Aliona Bogdan-Moraru**
PREMATURE BIRTH TO BETWEEN 22-28 WEEKS GESTATIONAL AGE, MEDICAL AND SOCIO-DEMOGRAPHIC ASPECTS
- Iurie Dondiu**
POTENTIAL ASSESSMENT OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOG STAFF IN MATERNITY HOSPITALS OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA
- Valentina Rotaru**
ANALYSIS OF RISK FACTORS IN RENAL AND URINARY MALFORMATIONS IN CHILDREN
- Iurie Dondiu**
ENSURING THE POPULATION OF REPUBLIC OF MOLDOVA WITH SPECIALIZED OBSTETRICS AND GYNECOLOGY DOCTORS
- Tighineanu Olga**
INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN IN THE CONTEXT OF THE PARIS CLASSIFICATION, 2010
- O.I. Godovanets**
THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE IN CHILDREN WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER
- Dorina Rotaru**
NECROTISING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE BABY
- Nadejda Codreanu, Ștefan Gațcan, Cristina Mursiev**
EVALUATION OF THE VARICOSE VEINS AS A SUROGATE MARKER OF THE THROMBOFILIC DISORDERS IN PREGNANCY
- Timosco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria**
CONDITION OF THE INTESTINAL BACTERIOCENOSIS AS THE FACTOR ABOUT HEALTH DEREGLATION

Liudmila Stavinskaia
MANAGEMENTUL PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE
FUNCȚIEI MENSTRUALE CONDIȚIONATE
DE HEPATITE CRONICE VIRALE

59

Liudmila Stavinskaia
MANAGEMENT OF MENSTRUAL DISORDERS
CAUSED BY THE CRONIC VIRALE
HEPATIC LESION

REVIUL LITERATURII

LITERATURE REVIEW

Irina Sagaidac
ASPECTE CONTEMPORANE ALE PATOGENIEI DECOLĂRII
PREMATURE A PLACENTEI NORMAL INSERATE

67

Irina Sagaidac
CONTEMPORARY ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF
ABRUPTIO PLACENTAE

S.Babuci, N.Dogotari
CONSIDERAȚIUNI ISTORICE ȘI ASPECTE CONTEMPORANE
ÎN TRATAMENTUL CHISTULUI HIDATIC PULMONAR

70

S.Babuci, N.Dogotari
HISTORICAL CONSIDERATIONS AND
CONTEMPORARY ASPECTS IN TREATMENT
OF THE PULMONARY HYDADID CYST.

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

Vera Lungu, Ala Halacu, Ala Gori, Irina Malanco
EVALUAREA EFICIENȚEI DIFERITOR TEHNICI DE
LABORATOR ÎN DIAGNOSTICUL LAMBLIAZEI

75

Vera Lungu, Ala Halacu, Ala Gori, Irina Malanco
EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF DIFFERENT
LABORATORY TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS GIARDIASIS



În baza Regulamentului „Cu privire la evaluarea și clasificarea revistelor științifice”, aprobat prin Hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al Academiei de Științe a Moldovei și Consiliului Național pentru Acreditare și Atestare nr. 196 din 18.10.12, Consiliul Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare **"Buletinul de Perinatologie"** s-a conferit **Categoria B**

EDITORIAL BOARD

President, executive Chairman of the editorial board - **GAȚCAN Stefan**, M.D., General director of the MCI
Vice President - prof. **EȚCO Ludmila**, doctor habilitate in medical sciences, professor of the MCI
Vice President - prof. **REVENCO Ninel**, doctor habilitate in medical sciences, univ. professor, Head of Pediatric Department of the MFU "N. Testemițanu"
Responsible Secretary - **OPALCO Igor**, M.D., Senior Researcher, Scientific laboratory in obstetrics of the MCI

MEMBERS PROFESSOR

Gudumac Eva, Cernetchi Olga, Vasilos Liubovi, Boian Gavril, Moșin Veaceslav, Curteanu Ala, Mișu Ion, Sacară Victoria, Palii Ina, Ciobanu Victor, Carauș Iurie, Babuci Veaceslav, Paladi Gheorghe, Friptu Valentin, Dondiu Lurii, Sinițina Lilia, Strătilă Mihai, Serbenco Anatol (Republica Moldova); Suhii Ghenadie (Russia); Stamatina Maria (Romania); Burlea Marin (Romania); Zaporozan Vladimir (Ukraine); Uvarova Elena (Russia); Gotea Stela (Romania); Stoicescu Silvia (Romania); Onofriescu Mircea (Romania); Iliev Gheorghe (Romania); Szabo Bela (Romania); Cernea Nicolae (Romania); S.Gabriel (Romania); Dahno Feodor (Ukraine); Maidanic Victor (Ukraine); Șunico Elizaveta (Ukraine); Godovaneț Iulia (Ukraine); Carapato RM. (Portugal); Jan Carlo di Renzo (Italy); Caganov Boris (Russia); Ivanov Oleg (Russia); Aprodu Șifman Efir (Russia); Rusnac Tudor (Russia); Covanova Natalia (Russia); Grepe Natalia (Russia); Maciej Banach (Polonia); Gardosi J. (Great Britain); Apostolis Athanasiadis (Greece); Anstaclis Aris (Greece); Nejele Dvazdiene (Lithuania); Valiulis Alghis (Lithuania).

Adresa redacției:

2032, Republica Moldova, Chișinău, str. Burebista, 93, bir. 207
Tel.: 022-52-19-35

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.C. Marius
Tiparul a fost executat la Tipografia "Reclama" sub Comanda nr. 304, tiraj 500 ex.
Chișinău, str. Alexandru cel Bun 111.



Gh. Paladi, Olga Cernetchi, Aliona Bogdan-Moraru
**NAȘTEREA PREMATURĂ LA TERMENE DE GESTAȚIE ÎNTRE 22-28 SĂPTĂMÂNI,
 ASPECTE MEDICO-SOCIO-DEMOGRAFICE**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
 Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
 (Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)*

SUMMARY

PREMATURE BIRTH TO BETWEEN 22-28 WEEKS GESTATIONAL AGE, MEDICAL AND SOCIO-DEMOGRAPHIC ASPECTS

Key words: premature births, children with extremely low birth weight, perinatal mortality.

Introduction: *This article presents the results of a retrospective research that included 830 preterm births between 22-28 gestation weeks and 853 extremely low birth weight newborns (500-1000 g).*

The goal of the study: *During this particular study were analyzed all the medical and socio-demographic particularities of the pregnant women, determining the incidence of such births, the evidence of particularities in pregnancy and birth evolution, perinatal losses establishment and survival rate of newborns dependent on the terms of gestation and birth weight.*

Materials and methods: *It was used the information from the Statistic wear book of the National Bureau of Statistics of the Ministry of Health, the clinical and laboratory data obtained from the observation records of mother's, newborns of Neonatal Department of Intensive Care and Resuscitation and the data from the observation questionnaire. The materials were processed computerised.*

Results: *The study results established a 0,4% incidence of premature births between 22-28 weeks gestation terms out of total number of births and 9,2% from the number of premature births. Most pregnant women included in the survey belonged to disadvantaged social group, with low level of education (64,9%) and a compromised reproductive potential (21,6%). One of five pregnant women was not on the recorded evidence of a family doctor and the first time that they asked for medical care was in the early process of triggering the birth with premature rupture of the amniotic membranes preterm. Each patient's obstetric history was compounded with 2,6-3,1 reproductive losses, repeated miscarriages and premature births. The most encountered causes that induced premature birth at 22-24 weeks of gestation were urinary and vaginal infections, repeated abortions in early pregnancy terms, complications during pregnancy evolution, pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, placental pathology, polyhydramnios, multiple pregnancy, premature rupture of the amniotic membranes preterm.*

Conclusions: *The studied perinatal losses among children born with extremely low birth weight 500-1000 g, showed a far lower rate (26,2%) of survival compared with similar indicators in the economic developed countries. Of all children born till 25 weeks of gestation, the survival rate was 10,3%. From 527 newborns alive, 60% died in the early neonatal period. Taking into consideration the results, conclusions and recommendations were formulated, aimed to improving the medical care of pregnant women with eminent abortion, as well as of children born with extremely low birth weight 500-1000 g, 22-28 weeks of gestation terms.*

РЕЗЮМЕ

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ В 22-28 НЕДЕЛЬ ГЕСТАЦИИ, МЕДИЦИНСКИЕ И
 СОЦИАЛЬНО - ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

Ключевые слова: преждевременные роды, детей с экстремально низкой массой, перинатальной смертности, репродуктивные потери.

Введение: *В этой работе представлены результаты ретроспективного анализа 830 случаев преждевременных родов при сроках беременности 22-28 недель и 853 детей, рожденных с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (500-1000 г).*

Материалы и методы: *Были изучены медико-социальные и демографические особенности беременных, частота этих родов, особенности течения беременности и родов, перинатальные потери и степень выживаемости этих детей в зависимости от срока гестации и массы при рождении.*

Цель исследования: *Определить медицинские, социальные и демографические особенности при преждевременных родах в сроках гестации 22-28 недель.*

Результаты: *Результаты исследования показали, что большинство беременных женщин – 64,9%, принадлежали низкому социальному классу и уровню образования. Более 37% женщин не состояли официально в браке.*

Каждая пятая женщина не находилась под наблюдением медицинских работников, несмотря на отягощенный соматический, акушерский и гинекологический анамнез. У каждой женщины были зарегистрированы по 2,6 репродуктивных потерь.

Выводы: *Полученные результаты показали высокий уровень перинатальных потерь низкая частота выживаемость детей с экстремально-низкой массой – 26,2%, из рожденных детей в сроке 22-24 нед. не выжил ни 1 ребенок, а выживаемость рожденных в сроке 25 нед. составили 10,3%.*

Actualitatea. Nașterea prematură continuă să fie una din cele mai mari provocări ale obstetricii contemporane și medicinei perinatale, dacă vom lua în considerație că acești copii formează aproximativ 50% din mortalitatea perinatală, 70-80% din decesele neonatale precoce și 1/3 din pierderile infantile. Importanța prematurității poate fi explicată de asemenea prin faptul că pe parcursul ultimilor 20 ani, nu se observă o tendință de scădere a acestor nașteri, incidența lor în majoritatea țărilor atingând 10-12%, iar în cele în curs de dezvoltare 20-30% [14,18].

În același timp, progresul științei medicale, a obstetricii și neonatologiei din a doua jumătate a secolului XX-lea, a permis de a revedea limita inferioară de supraviețuire a copilului prematur, care a coborât de-a lungul timpului datorită organizării centrelor de perinatologie, implimentării noilor tehnologii și organizării noilor condiții pentru tratament și îngrijirea acestor copii [12,1].

În sumarul pierderilor reproductive în toată lumea, un loc important atât în aspect numeric, cât și calitativ îl ocupă copiii născuți prematuri, care formează rata înaltă a mortalității și morbidității perinatale și infantile [14,18].

Cu toate progresele obținute recent în domeniul obstetricii și altor discipline medicale, incidența nașterilor premature pe parcursul ultimelor 3 decenii are o tendință de creștere, menționăm totodată că folosirea noilor tehnologii în domeniul neonatologiei și sporirea calității de îngrijire a nou-născuților prematuri au dus la creșterea supraviețuirii acestor copii [17,18].

Pe parcursul a mai mult de 100 ani, cât numără istoricul îngrijirii nou-născuților prematuri, limita inferioară a viabilității era considerată masa la naștere a copilului mai mare de 1000 g. Până în anii '80 ai secolului trecut, copiii născuți sub 1000 g nu erau considerați viabili și nu erau înregistrați în statisticile oficiale statale [18].

Rezultatele științifice obținute în anii '60-'70 ai secolului trecut, în centrele perinatologice din țările nord-europene au demonstrat că atât mortalitatea cât și morbiditatea copiilor prematuri poate fi redusă, inclusiv în rândul copiilor cu masă extrem de mică la

naștere (MEMN) 500–1000 g cu termene de gestație de 22-28 săptămâni. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) bazându-se pe aceste rezultate, a elaborat noi criterii de viabilitate a acestor copiii prematuri. Conform recomandărilor OMS, începând cu anii '80 ai secolului trecut, majoritatea țărilor europene au început să includă în statistica națională toți copiii născuți morți și vii cu masa de la 500 g și termenele de gestație 22 săptămâni. Această hotărâre, atât în aspect medical, cât și informațional, prevede implementarea standardelor și criteriilor europene, pentru a obține date statistice comparative ale indicatorilor perinatali în diferite țări și regiuni ale lumii [24].

În Republica Moldova, la recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății, înregistrarea oficială în statistica națională a acestor copii a început de la 01.01.2008, conform ordinului nr. 452 din 06.12.2007 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova [3].

Deși au trecut 7 ani de la începutul înregistrării în statistica de stat a tuturor copiilor născuți cu masa extrem de mică (500-1000 g), astăzi noi nu dispunem de o informație științifică în ce privește particularitățile evoluției sarcinii și nașterii la termenele de gestație 22-28 săptămâni, care este limita viabilității acestor copii prematuri și care sunt pierderile perinatale în condițiile reale de activitate a centrelor de perinatologie din Republica Moldova [3,4,5].

Scopul studiului constă în evidențierea particularităților medico-socio-demografice ale nașterilor premature la termene de gestație 22-28 săptămâni.

Pentru realizarea studiului au fost propuse următoarele obiective:

1. Determinarea incidenței nașterilor premature la termene de gestație 22-28 săptămâni, în coraport cu numărul total de nașteri și nașteri premature înregistrate în Republica Moldova pe parcursul anilor 2008-2012.

2. Evidențierea implicării factorilor medico-socio-demografici în determinarea prematurității extreme.

3. Descrierea particularităților evoluției sarcinii și nașterii ale pacientelor incluse în studiu.

4. Stabilirea pierderilor perinatale și a ratei de supraviețuire a nou-născuților dependent de termenele de gestație și masa la naștere.

5. Elaborarea unui algoritm de conduită a gravidei cu iminență de întrerupere a sarcinii și a copiilor cu masa extrem de mică 500-1000 g.

Materiale și metode de studiu:

Studiul prezintă o cercetare retrospectivă de tip descriptiv, care a inclus analiza detaliată a 830 nașteri premature la termene de gestație 22-28 săptămâni și 853 copii prematuri cu greutatea la naștere sub 1000 g (Extremely Low Birth Weight), ei reprezentând toți prematurii născuți în toate instituțiile sanitare al Republicii Moldova între anii 2008-2012 [3,4].

A fost folosită informația din Anualul Statistic al Biroului Național de statistică al Republicii Moldova, datele clinice și paraclinice obținute din fișele de observație ale mamelor care au născut la termene de gestație 22-28 săptămâni, precum și documentația nou-născuților din secțiile de reanimare și terapie intensivă [4,5].

Materialele obținute au fost procesate computerizat cu ajutorul programului „Statistical Pacragetor the Social Science” versiunea 20,0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago IL 2011).

Pentru a respecta principiile eticii s-a procedat la informarea familiei și cererea acordului acesteia privind accesul la nou-născut. Mamele au fost asigurate privind respectarea confidențialității și anonimatului asupra datelor personale.

Cu regret, măsurile întreprinse în ultimele decenii de a micșora incidența nașterilor premature în plan global, inclusiv în țările cu economie dezvoltată, nu au avut succes.

În Republica Moldova, în perioada 2008-2012, incidența nașterilor premature a variat între valorile 4,5-5%, indicatori cu mult mai scăzuți în comparație

cu multe țări europene, chiar din cele economic dezvoltate. Astfel, în această perioadă de timp, au fost înregistrate 197850 nașteri, dintre care 9531 premature (4,8%), inclusiv 830 între termenele de gestație 22-28 săptămâni, ceea ce constituie 0,4 % din numărul total de nașteri și 9,2 din totalul de nașteri premature [3,4].

Atitudinea statelor lumii esențial diferă în ceea ce privește înregistrarea corectă a nivelului calității și volumului complexului medical utilizat în deservirea copiilor prematuri născuți cu masa extrem de mică.

Incidența nașterilor premature în diferite țări și regiuni ale lumii depinde de rata natalității, starea socio-economică, nivelul de cultură și de trai, de educație și, nu în ultimul rând, de nivelul calității de deservire și al resurselor financiare alocate în domeniul sistemului de sănătate.

Pe parcursul ultimilor 30 de ani nu se observă o tendință de scădere a nașterilor premature, rata lor menținându-se la nivel de 10-15% în țările economic dezvoltate, în cele în curs de dezvoltare rata lor atinge 30%. În SUA, în comparație cu anii '80 ai secolului trecut, incidența nașterilor premature a crescut către anii 2010 cu 30%. Factorii principali care au contribuit și continuă să influențeze asupra numărului de nașteri premature sunt: înrăutățirea sănătății reproductive și nu putem nega rolul implementării noilor tehnologii în sistemul de procreare, reproducerea asistată, care duce la creșterea numărului de sarcini multiple.

În ceea ce privește incidența nașterilor premature la termene de gestație 22-28 săptămâni datele literaturii sunt controversate. Majoritatea publicațiilor raportează o cotă de 1%-1,5% a acestor nașteri în coraport cu numărul total de nașteri.

Tabelul 1.

Repartizarea nașterilor în funcție de termenele de gestație în RM (2008-2012), (Nr, %)

Anul	2008	2009	2010	2011	2012	Total
Numărul total de nașteri la termen	38431	40250	40234	39500	39435	197850
Numărul total de nașteri premature	768	1876	1915	1992	1980	9531
	(4,6%)	(4,6%)	(4,7%)	(5%)	(5%)	(4,8%)
Nașteri premature la termenele de gestație (22-28 săpt.)	155	162	160	171	182	830
Coraportul nașterilor premature (22-28 săpt.) către numărul total de nașteri premature (%)	8,8%	8,6%	8,4%	8,6%	9,2%	8,7%
Coraportul nașterilor premature (22-28 săpt.) către numărul total de nașteri la termen (%)	0,4%	0,4%	0,4%	0,4%	0,5%	0,4%

Datele din tabelul 1 ne demonstrează că pe parcursul anilor 2008-2012 în Republica Moldova nu se observă schimbări semnificative privind atât numărul total de nașteri la termen, cât și de nașteri premature, inclusiv între 22-28 săptămâni. De asemenea, observăm o rată scăzută a acestor nașteri în comparație cu multe țări europene, care poate fi explicată prin faptul că în toate maternitățile din întreaga republică funcțio-

nează un procent impunător de paturi destinate gravidelor cu diferite complicații ale evoluției sarcinii, atât obstetricale cât și somatice. În structura acestor paturi, 30-40 % revin gravidelor cu iminență de întrerupere a sarcinii. Luând în considerare datele prezentate mai sus și ținând cont de tendința de înrăutățire a sănătății reproductive, rata prematurității în viitorul apropiat nu va fi în scădere. Totuși implementarea noilor refor-

me organizatorice, având ca scop sporirea calității de deservire medicală a femeilor gravide și, îndeosebi, a copiilor născuți prematuri, inclusiv a celor cu masă extrem de mică (500-1000 g), ar putea contribui la o supraviețuire crescută a acestor copii [3,4].

Rezultate. Cu scopul realizării obiectivelor cercetării la prima etapă a studiului au fost detaliat analizate 830 fișe medicale ale gestantelor, la care sarcina s-a finalizat prin naștere prematură la termenele de gestație 22-28 săptămâni, precum și fișele nou-născuților lor.

Aceste 830 gravide constituie sumarul tuturor nașterilor cu termenele de gestație 22-28 săptămâni

înregistrate în perioada anilor 2008-2012 în toate instituțiile sanitare ale Republicii Moldova. Majoritatea pacientelor au născut în două centre perinatologice din orașul Chișinău, Institutul Mamei și Copilului și Spitalul Clinic Municipal nr.1[3,4].

În cadrul acestui studiu retrospectiv au fost de asemenea analizate informațiile obținute la întrebările unui chestionar observațional ce include: modalitatea de spitalizare, vârsta, mediul de trai, starea civilă, gradul de școlarizare, profesia, condițiile de muncă, factorii nocivi, paritatea, anamneza obstetrical-ginecologică și somatică [4] (Tab. 2).

Tabelul 2.

Caracteristica socio-demografică a pacientelor incluse în cercetare

Mediul de trai	Grupul examinat (830)		
	Nr. de cazuri	P ± Es, %	t, p
Populație urbană	460	55,4±1.70	t=4.3190, p<0.001
Populație rurală	370	44,6±1.70	
Studii			
	Abs.	%	χ^2 , gl, p
Superioare	178	21,4%	$\chi^2=19.8$, gl=3, p<0.001
Medii generale	427	51,4%	
Mediidespecialitate	61	7,3%	
Primare	164	19,8%	
Starea civilă			
Căsătorie înregistrată	518	62,4%	$\chi^2=21.7$, gl=2, p<0.001
Uniuni nonmaritale	226	27,2%	
Celibatate	86	10,4%	
Activitate profesională			
Încadrate în lucru	291	35,1%	$\chi^2=22.48$, gl=4, p<0.001
- activitate fizică susținută	96	11,6%	
- activitate profesională stresantă	189	22,8%	
- noxe profesionale (factori termici, chimici...)	37	4,5%	
Șomere	539	64,9%	

Dacă urmărim aspectul socio-demografic, constatăm că din totalul de 830 gravide, 312 (37,6%) nu aveau căsătoriile înregistrate, 164 (19,8%) aveau un nivel scăzut de școlarizare, 539 (64,9%) nu erau anga-

jate în câmpul muncii, majoritatea dintre ele formând un grup social vulnerabil cu responsabilitate scăzută față de sănătatea proprie. Acești factori nu pot fi excluși din multiplele cauze ale nașterilor premature.

Tabelul 3.

Repartizarea gestantelor conform criteriului de vârstă (Nr.abs; %)

	Vârsta					
	Sub 18 ani	19-24 ani	25-30 ani	31-34 ani	35-40 ani	Peste 40 ani
Total (830 f.)	69	238	221	137	123	42
P±ES (%)	8,3±0.93%	28,7±1.55%	26,6±1.51%	16,5±1.27%	14,8±1.22%	5,1±0.74%

Din datele tabelului 3, observăm că majoritatea gravidelor aveau vârste cuprinse între 19-30 ani (55,3±2.32%), cea mai favorabilă perioadă de procreare, care se caracterizează printr-o rată mai scăzută de

pierderi reproductive, în comparație cu alte perioade extreme de vârstă [3,4] (Tab. 3).

În același timp, studiul nostru a arătat că mai mult de 1/3 (36,4±2.77%) din gestante au avut vârsta între

30-45 ani, perioadă când potențialul reproductiv poate fi compromis în urma acumulării pe parcursul anilor a numeroși factori de risc, condiționați atât de gradul de afectare al funcției de procreare, cât și al sistemului somatic. Un risc mărit pentru nașterea prematură îl prezintă femeile tinere, adolescentele (sub 18 ani), din cauza imaturității sistemului reproductiv și a prezenței maladiilor cu transmitere sexuală, care frecvent se întâlnesc la această vârstă, precum și ca rezultat al stresului permanent provocat de situații psiho-sociale cu care se confruntă gravida la care sarcina este de regulă nedorită [4].

Vârsta medie a gravidelor care au născut la termenele de gestație între 22-28 săptămâni a constituit 30,4

ani, fără diferențe semnificative în funcție de mediul de trai.

Din cele 830 de femei incluse în studiu, fiecare a cincea-179 (21,6±1.42%), nu s-au adresat medicului de familie pentru a fi luate în evidență și nu au fost consultate de medicul obstetrician-ginecolog. Un număr sporit de paciente au fost examinate pentru prima dată la spital unde s-au adresat din propria inițiativă sau cu ajutorul serviciului de urgență.

Paritatea gestantelor prezintă un criteriu important la analiza cauzelor nașterilor premature.

Printre multiplele cauze ale prematurității se înscriu atât numărul de sarcini și nașteri în antecedente la o femeie, cât și intervalul dintre sarcini.

Tabelul 4.

Repartizarea pacientelor conform criteriului parietății

Total	SI, NI		SII, NI		SII, NII	SIII, NII	SIII, NIII	SIV, NIII
	307	37%	133	16%	93	141	57	99
830 gravide	53.0±1.73%				237		156	
					28,2±1.56%		18,8±1.36%	

Datele studiului nostru au arătat că din totalul de gravide cu nașteri premature, la termenele de gestație 22-28 săptămâni, 440 (53,0±1.73%) au fost primipare, secundipare 237 (28,2±1.56%) și multipare 156 (18,8±1.36%). Aceste rezultate diferă de cele publicate două, trei decenii în urmă, când rata natalității și fertilității în Republica Moldova a fost de 2-3 ori mai mare decât astăzi, iar în structura nașterilor premature predominau multiparele. Astăzi, constatăm schimbări semnificative în ceea ce privește comportamentul familial și statutul femeii contemporane în societatea modernă.

Tabelul 5.

Caracteristica anamnezei obstetrical-ginecologice a gravidelor incluse în cercetare

	Nr. Abs	P±ES (%)	
Avort la cerere	317	37,2 ±1.65%	
Avort spontan	224	26,3 ±1.51%	
Sarcină stagnată	92	10,8 ±1.06%	
Sarcină extrauterină	14	1,6 ±0.43%	
Nașteri premature	92	10,8 ±1.06%	
Decese perinatale	Antenatale	35	4,1 ±0.68%
	Intranatale	10	1,2 ±0.37%
	Neonatale	69	8,1 ±0.93%

Dacă analizăm caracteristicile anamnezei obstetrical-ginecologice ale pacientelor investigate, observăm că unui număr de 357 (43%) de gravide le revin 633 avorturi, inclusiv 224 spontane, 317 la cerere; 92 de sarcini oprite în evoluție; 92 cazuri de nașteri premature; 114 de pierderi reproductivă în perioada perinatală și 14 sarcini extrauterine. Așadar, la o pacientă îi revin 2,6% pierderi reproductivă (tab. 5).

Prevalența nuliparelor asupra multiparelor poate fi explicată prin acele modificări esențiale din ultimele

decenii, atestate în comportamentul familial și reproductiv, care au schimbat construcția tradițională a parietății. Astăzi, cuplurile sunt orientate spre a se limita la nașterea unui copil, sau cel mult doi [17].

Datele cercetării demonstrează că în structura nașterilor prevalează ponderea nașterilor de rangul întâi, constituind peste 53% (tab. 4). Nașterile de rangul doi și trei au tendința permanentă de scădere. Un alt factor care influențează asupra creșterii ratei nașterilor premature printre primigeste este implementarea pe larg a metodei reproducerii asistate la care recurg femeile la o vârstă avansată. După datele literaturii de specialitate și ale unui studiu efectuat în Republica Moldova (L. Tăutu, 2014), sarcinile la aceste gestante, în 50% cazuri, se termină cu nașteri premature, mai des la termene 22-28 săptămâni de gestație (tab. 5).

Dezvoltarea normală a procesului de concepere depinde în mare măsură de nivelul stării de sănătate a mamei. Diferite boli somatice, la fel ca și complicațiile evoluției sarcinii pot fi cauza nu numai a întreruperii sarcinii, dar și a nașterii unui copil cu o patologie gravă dobândită de la mamă în perioada dezvoltării intrauterine [21] (tab. 6).

Datele tabelului 6 ne demonstrează o frecvență sporită a patologiilor sistemului urogenital, precum și a complicațiilor evoluției sarcinii (hipertensiune arterială indusă de sarcină, anemie feriprivă, infecții urinare, vaginale, polihidramniosă, oligoamniosă, patologia placentei, ruperea prematură a membranelor amniotice). Toate aceste complicații au constituit factori esențiali de întrerupere a sarcinii [9].

E bine cunoscut faptul că supraviețuirea nou-născuților prematuri depinde în primul rând de termenul de gestație. Această axiomă se referă îndeosebi la copiii născuți la termene 22-28 săptămâni. Cu cât terme-

Complicațiile sarcinii semnalate în lotul de cercetare

Patologii ale sarcinii și nașterii	Iminență de întrerupere a sarcinii	RPPA	Infecții				Anemii	HTAIS	Preeclampsie	Placenta previa	Apoplexie utero-placentară	Polihidramnioza	Oligoamnioza
			Vaginoză bacteriană	TORCH	Afecțiuni acute respiratorii (respiratorii)	Patologie renală							
Nr.abs	566	298	430	316	116	137	273	187	45	35	75	98	189
P±ES (%)	68,2%	35,9%	51,8%	38,1%	13,6±1,17%	16,5±1,27%	32,9%	22,5%	5,4%	4,2%	9,1%	11,8%	22,8%

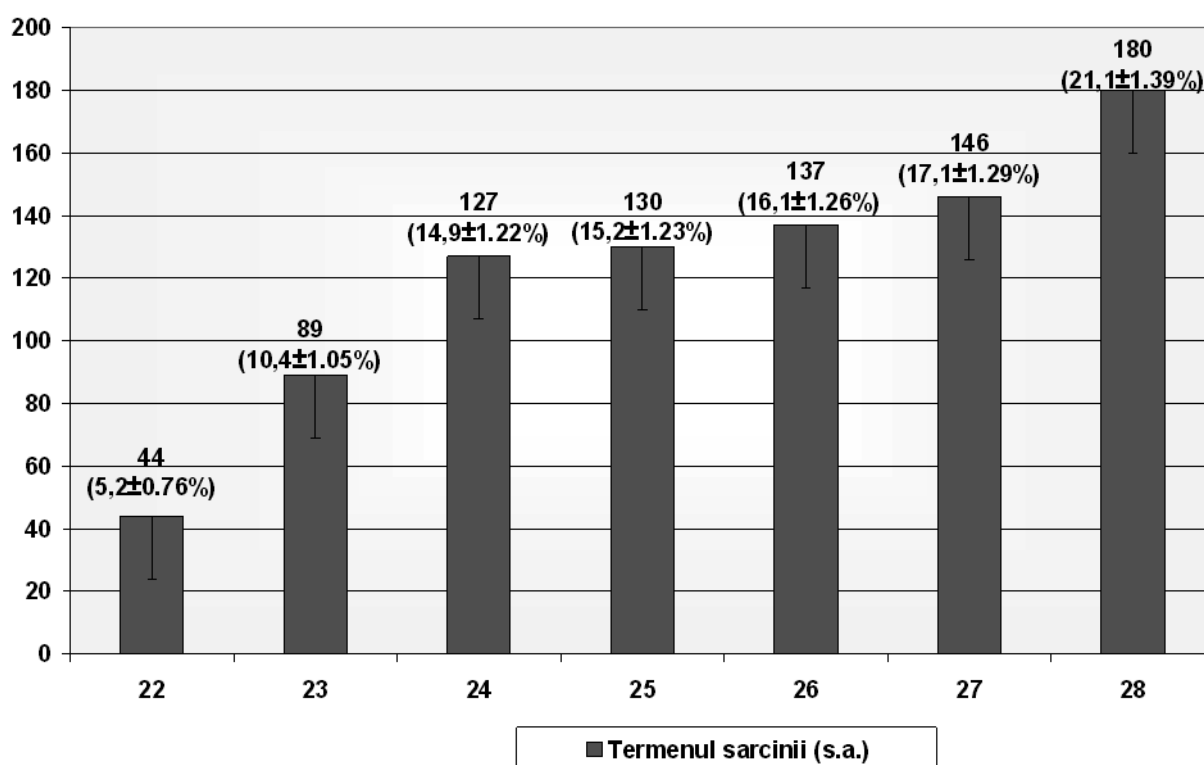


Fig. 2. Repartizarea cazurilor clinice conform termenului de gestație la naștere (Nr. abs; %)

nul de gestație este mai mare, cu atât șansele de supraviețuire și de dezvoltare normală a copilului sunt mai reale. De aceea tratamentul iminenței de întrerupere a sarcinii la termene de gestație 22-28 săptămâni trebuie să fie orientat spre păstrarea sarcinii, atunci când prelungirea ei nu prezintă pericol pentru mamă și făt.

Pe parcursul anilor 2008-2012 în Republica Moldova s-au înregistrat în total 830 nașteri cu termene de gestație între 22-28 săptămâni, care s-au terminat cu nașterea a 853 de nou-născuți cu masă extrem de mică.

După cum observăm din figura 2, creșterea termenului de gestație corelează cu numărul de nașteri premature. Dacă la termenul de gestație 22 săptămâni au fost înregistrate 44 nașteri, către 28 săptămâni, numărul lor a crescut mai mult de 4 ori, constituind 180 nașteri. Această tendință de creștere a nașterilor între termenele de gestație 22-28 săptămâni, ca și a numărului total de nașteri pe întreaga țară, s-a păstrat fără schimbări semnificative pe parcursul perioadei studiate.

Până la debutul travaliului, tratament cu glucocorticoizi, în scopul prevenirii sindromului de detresă

respiratorie, au urmat numai 1/3 paciente, fapt ce nu a putut să nu influențeze asupra agravării stării nou-născuților în perioada post-partum.

Analiza documentației medicale a arătat că la mai mult de 1/3, 298 (35,9±1.67%) din gestante sarcina s-a complicat cu RPPA. Pentru prevenirea complicațiilor infecțioase acestui grup de gravide i s-a administrat terapie antibacteriană (48,9±1.74%).

Tactica de naștere la 146 (48,9±2.89%) de gravide cu RPPA a fost activă, la 152 (54,0±2.88%) expectativă.

Durata medie a perioadei alichidiene în cazul folosirii tacticii expectative și terminarea nașterii per vias naturalis a fost de 96 ore, în cazul operației cezariene acest indicator a constituit 137 ore.

Prin operație cezariană au fost extrași 23 copii. Conduita activă a nașterii, atât pe cale vaginală, cât și prin operație cezariană, în cazul ruperii premature a pungii amniotice a fost condiționată de debutul travaliului, prezența infecțiilor, suferința intrauterină a fătului, incompatibilitatea după Rh, anomaliile congenitale ale fătului, prezența patologiei somatice a gravidei și de complicațiile evoluției sarcinii: preeclampsia, patologia placentei, situs incorect al fătului.

Din cei 853 de feți, 260 (30,5±1.58%) au fost în prezentație pelviană. Repartizarea după sex: băieței au fost 411 (48,2±1.71%), fetițe 442 (51,8±1.71%) ($p>0.05$).

Fiecare a treia femeie a fost supusă controlului instrumental sau manual al uterului pentru înlăturarea retențiilor de fragmente de țesut placentar.

Unul dintre indicatorii sănătății reproductive sunt decesele perinatale, care determină criteriile nivelului calității asistenței medicale acordate pacientelor gravide, parturientelor, nou-născuților, inclusiv celor născuți prematur și celor cu masă extrem de mică [11].

Succesele obținute în a doua jumătate a secolului XX-lea în domeniul științei medicale, al obstetricii și neonatologiei, implementarea noilor tehnologii avansate în îngrijirea nou-născuților prematuri au condus la o scădere semnificativă a mortalității perinatale și infantile, îndeosebi în țările economic dezvoltate. În Republica Cehă, spre exemplu, în perioada de timp 1990-2007 mortalitatea neonatală (0-27 zile) s-a micșorat de la 7,7‰ la 2‰, cea infantilă (0-364 zile) de la 10,8‰ la 3,4‰ [1].

În Republica Moldova, pe parcursul ultimelor două decenii, rata mortalității perinatale și infantile a avut un ritm anual de scădere cu mult mai lent. Pe parcursul acestei perioade de timp, pierderile perinatale și infantile s-au redus de aproximativ 2 ori, constituind 11,6‰ mortalitatea perinatală și 10,8‰ mortalitatea infantilă (anul 2012). Această scădere a fost în principal determinată de diminuarea mortalității neonatale precoce în primul rând printre nou-născuții prematuri

[18]. Totuși, acești indicatori depășesc de 3-4 ori indicii similari din țările economic dezvoltate.

În ceea ce privește indicatorii pierderilor perinatale între copiii născuți cu masă extrem de mică (500-1000g) la termene de gestație între 22-28 săptămâni, datele literaturii de specialitate și ale statisticilor diferitor țări și regiuni ale lumii sunt destul de dispersate, fapt ce nu permite de a aprecia structura în întregime a ratei mortalității perinatale ante-, intra- și postnatale. Mai detaliat în publicațiile din ultimii ani se discută rata viabilității acestor copii, care este determinată atât de termenele de gestație cât și de nivelul de asistență medicală a acestor pacienți la toate etapele de îngrijire. Centrele de perinatologie ale țărilor economic dezvoltate, înzestrate suficient cu noi tehnologii avansate au obținut, pe parcursul ultimilor ani, o scădere continuă a ratei mortalității perinatale [21].

Dacă urmărim evoluția acestui indicator, observăm că pe parcursul ultimelor decenii, mortalitatea perinatală s-a micșorat proporțional cu creșterea termenului de gestație.

După datele lui T. Markestad și colab. (2005), din 696 copii cu masă extrem de mică la naștere, 27% s-au născut morți, 14% au decedat în perioada neonatală precoce, 59% au fost transferați la etapa a II-a de îngrijire. Din cei născuți la termenul de gestație 25 săptămâni, au supraviețuit 66-80%, la 27 săptămâni de gestație-82-93%. Cu mult mai modeste sunt rezultatele obținute în studiul nostru [12].

În unele publicații din ultimii ani viabilitatea copiilor născuți cu masa 500 g atinge cota de 14%, între cei de 800 g, peste 85%. Aceste succese obținute de centrele de perinatologie ale țărilor economic dezvoltate se datorează implementării pe larg a tratamentului cu corticosteroizi, metodelor performante de resuscitare a nou-născuților începând cu sala de naștere și, nu mai puțin important, folosirii surfactantului, a cărui administrare în tratamentul detresei respiratorii în centrele de reanimare și terapie intensivă ale Republicii Moldova a fost, cu regret, limitată [13].

Vom menționa că în paralel cu creșterea ratei viabilității copiilor născuți cu masă extrem de mică (MEMN) se observă un risc crescut al patologiilor neurologice și al invalidității acestor copii, cum ar fi: paralizia cerebrală, sepsisul, hemoragiile intraventriculare, displaziile bronhopulmonare [11].

Așadar, îngrijirea copiilor cu MEMN este nu numai o problemă medico-socio-economică, dar și o grea povară pentru familie și întreaga societate.

Pe parcursul perioadei investigate (2008-2012) în care s-a efectuat înregistrarea nou-născuților cu termene de gestație de la 22 săptămâni (01.01.2008), datele studiului nostru nu au evidențiat schimbări semnificative atât numerice cât și calitative ale indicatorilor perinatali [4] (tab. 8).

**Pierderile perinatale printre copiii născuți cu masă extrem de mică (500-1000 g)
în Republica Moldova, 2008 – 2012 (abs.,%).**

Anul		2008	2009	2010	2011	2012	Total
Total născuți cu masa extrem de mică		155	185	160	171	182	853
Decedați antenatal	nr.abs	54	56	38	51	53	252
	%	34,8±3,8	30,2±3,4	23,7±3,34	20,2±3,1	29,1±1,1	29,5±1,6
Decedați intranatal	nr. abs	14	14	19	15	12	74
	%	9,0±2,3	7,6±1,9	11,9±2,6	8,8±2,2	6,6±1,1	8,7±2,1
Decedați neonatal precoce							
1 săpt	nr. abs	49	68	64	65	68	314
	%	56,3±5,3	59,1±4,4	62,1±4,8	61,9±4,7	58,1±4,6	59,6±2,1
24 ore	nr. abs	45	29	53	39	40	206
	%	51,7±5,4	25,2±4,1	51,5±4,9	37,1±4,7	34,2±4,4	39,1±2,1
Decedați neonatal tardiv	nr. abs	15	11	18	15	16	75
	%	17,2±4,1	9,6±2,7	17,5±3,7	14,3±3,4	13,7±3,2	14,2±1,5
Mortalitatea perinatală	nr. abs	132	149	139	146	149	715
	%	851,6±28,5	805,4±26,35	868,7±26,7	853,8±27,0	818,6±28,5	838,3±12,3

Din cei 527 de copii născuți vii, în perioada neonatală precoce au decedat 314 (59,6±%), dintre care 206 (39,1±2.12%) în primele 24 ore. Așadar, mortalitatea perinatală a constituit 838,3%, cea neonatală precoce 595,8%. Ponderele acestor copii în rata mortalității perinatale constituie 29,0%, în cea neonatală precoce 18,0% și în cea infantilă 19,5%.

Rezultatele studiului nostru au arătat de asemenea o rată scăzută de supraviețuire a acestor copii, care a oscilat între 23,8%-29,9%. Rata totală de supraviețuire pe parcursul celor 5 ani investigați a fost de 26,2% (tab. 9).

Tabelul 9.

Rata supraviețuirii copiilor născuți cu masă extrem de mică la termene de gestație între 22-28 săptămâni în Republica Moldova, 2008-2012 (abs., (P±ES%))

Anii de studiu	Nou-născuți vii 500-1000g	Externați la domiciliu	Supraviețuirea P±ES(%)
2008	87	23	26,4±4,73
2009	115	28	24,3±3,99
2010	103	27	26,2±4,33
2011	105	25	23,8±4,16
2012	117	35	29,9±4,23
Total	527	138	26,2±1,92

Dintre copiii născuți la termene sub 24 săptămâni de gestație nu a supraviețuit nici unul, în rândul celor născuți la termenul de gestație 25 săptămâni, viabilitatea a constituit numai 10,3%. Transferați la etapa a II-a de îngrijire au fost 213 copii (40,4%), mai puțin de jumătate din totalul copiilor născuți vii. Durata medie de îngrijire în staționar a unui copil care a supraviețuit a fost de 72 zile, iar costul unei zile-pat de tratament de 372 lei, aproximativ de opt ori mai mic

decât în centrele perinatologice ale țărilor economic dezvoltate.

Generalizând cele expuse, putem constata că pentru prima dată în Republica Moldova a fost efectuat un studiu retrospectiv a 830 nașteri premature ce s-au produs la termenele de gestație 22-28 săptămâni, în perioada anilor 2008-2012, pe întreg teritoriul ei. Publicațiile din ultimele decenii ne arată că, în ciuda progresului obținut în domeniul ocrotirii sănătății mamei și copilului, incidența nașterilor premature, inclusiv a celor cu termenele de gestație între 22-28 săptămâni, sub influența multor factori atât medicali cât și sociali, are o tendință de creștere în majoritatea țărilor lumii, inclusiv în cele economic dezvoltate. Din datele studiului nostru rezultă că indicii în cauză înregistrați în Republica Moldova au constituit 0,4% din numărul total de nașteri și 9,2% din numărul total de nașteri premature stabiliți în intervalul 2008-2012. Aceste date nu s-au modificat, menținându-se la valori cu mult mai scăzute în comparație cu aceiași indicatori înregistrați în alte țări, inclusiv în țări economic dezvoltate [3,4].

În ceea ce privește caracteristica socio-demografică a pacientelor incluse în studiu, vom menționa că 1/3 din gestante (36,4±1.67%) aveau vârsta între 30-45 ani, un nivel de școlarizare scăzut și un potențial reproductiv compromis. Din cele 830 de gravide investigate, 179 (21,6±1.43%) nu s-au aflat la evidența medicului de familie, internarea în staționar a unui număr sporit de gravide a avut loc în regim de urgență și cu întârziere, dacă luăm în considerare faptul că 298 dintre ele (36,0±1.66%) au fost spitalizate după RPPA. Adresarea tardivă a pacientelor a împiedicat folosirea la timp a terapiei tocolitice și cu glucocorticoizi, în scopul prevenirii sindromului de detresă respiratorie ceea ce s-a manifestat prin scăderea ratei de supraviețuire a copiilor născuți cu masă extrem de mică (500-1000g).

Cele mai des întâlnite cauze care au provocat nașterea prematură sunt: infecțiile urinare, vaginale, avorturile repetate, sarcinile premature în anamneză, complicațiile evoluției sarcinii hipertensiunea arterială indusă de sarcină, preeclampsia, patologia placentei, polihidramniosul, oligoamniosul, sarcina multiplă, ruperea prematură a membranelor amniotice pretermen [9].

Principalul obiectiv care a stat la baza acestui studiu a fost studierea pierderilor perinatale și a ratei de supraviețuire a copiilor născuți cu masă extrem de mică, la termenele de gestație 22-28 săptămâni.

Guvernul Republicii Moldova și Ministerul Sănătății, pe parcursul ultimilor ani, au întreprins un șir de măsuri orientate spre optimizarea asistenței medicale în domeniul planificării familiei și a sănătății reproductive [19]. Toate aceste acțiuni, cu o evoluție lentă, au contribuit la reducerea în primul rând a pierderilor perinatale, îndeosebi a mortalității neonatale precoce în rândul copiilor prematuri născuți la 29-37 săptămâni de gestație [18].

În ceea ce privește pierderile perinatale printre copiii născuți cu masă extrem de mică (500-1000g) la termene de gestație între 22-28 săptămâni în intervalul 2008-2012, rezultatele studiului au evidențiat o rată cu mult mai înaltă a mortalității perinatale în comparație cu aceiași indicatori raportați de țările economic dezvoltate. Dintre nou-născuții cu termenul de gestație 22-24 săptămâni nu a supraviețuit nici unul, fapt ce a determinat rata înaltă a deceselor perinatale; printre cei născuți la termenul de 25 săptămâni, supraviețuirea a constituit numai 10,3%. Din cei 527 de copiii născuți vii, 60% au decedat la prima etapă de îngrijire. Rata de supraviețuire pe parcursul anilor 2008-2012 a copiilor născuți cu masă extrem de mică (500-1000 g) la termene de gestație între 22-28 săptămâni a fost de $26,2 \pm 1,52\%$, cu mult mai scăzută în comparație cu aceiași indicatori atestați în unele țări economic dezvoltate [2].

Concluzii și recomandări

Publicațiile din ultimii ani în domeniul prematurității extreme ne demonstrează că succesele obținute în domeniul medicinei, obstetricii și perinatologiei, precum și implementarea noilor tehnologii avansate în secțiile de reanimare și terapie intensivă a nou-născuților în țările industrial dezvoltate au contribuit la creșterea ratei de supraviețuire a copiilor născuți cu masă extrem de mică (500-1000 g).

Rezultatele studiului nostru, care a inclus analiza a 830 de nașteri premature cu termene de gestație 22-28 săptămâni, a arătat că pe parcursul ultimilor 5 ani (2008-2012) incidența acestor nașteri nu a suferit schimbări semnificative menținându-se la valori între 0,4%-0,5% din numărul total de nașteri și 8,4%-9,2% din cele premature.

Majoritatea gravidelor incluse în cercetare au aparținut grupului social defavorizat, cu un nivel scă-

zut de instruire și școlarizare (64,9%) și un potențial reproductiv compromis. Fiecare a cincea gravidă nu s-a aflat în evidența medicului de familie adresându-se pentru prima dată după ajutor medical la declanșarea procesului de naștere. La fiecare pacientă anamneza obstetricală era agravată cu 2,6-3,1 pierderi reproductive, avorturi repetate, nașteri premature.

Factorii principali care au complicat evoluția sarcinii, provocând nașterea prematură, au fost: hipertensiunea arterială indusă de sarcină 22,5%, preeclampsia 5,4%, anemia 39,9%, infecțiile urogenitale 51,8%, polihidramnioza-8%, oligoamniosul 2,8%, patologia placentei 13,3%, ruperea prematură a membranelor amniotice pretermen 35,9%.

Rezultatele studiului au demonstrat că indicatorii perinatali, precum și rata de supraviețuire a copiilor născuți cu masă extrem de mică (500-1000 g) nu au suferit schimbări semnificative pe parcursul anilor 2008-2012. Rata mortalității perinatale a oscilat între 868,7‰ și 818,4‰, cea neonatală precoce între 563,2‰ și 624,4‰. Indicele supraviețuirii copiilor născuți cu masă extrem de mică a oscilat între 23,8% și 26,2%. Acești indicatori de 3-4 ori depășesc indicatorii similari ai centrelor perinatologice din țările economic dezvoltate.

Actualmente, serviciul medical în domeniul prematurității necesită în continuare restructurare și modernizare, atât la nivel primar cât și spitalicesc, prin implementarea unor noi reforme organizatorice și curative orientate spre îmbunătățirea nivelului calității serviciilor obstetricale și neonatologice acordate atât femeilor gravide cu risc de naștere prematură cât și copiilor născuți prematuri.

Centrele de perinatologie, îndeosebi secțiile de reanimare și terapie intensivă, necesită o înzestrare cu noi tehnologii avansate și medicamente necesare la toate etapele de îngrijire a copiilor prematuri, inclusiv celor născuți cu masă extrem de mică.

Cercetările științifice în domeniul prematurității trebuie să fie direcționate spre optimizarea metodelor de diagnostic al iminenței de întrerupere a sarcinii, spre perfecționarea metodelor de diagnostic și conduită a sarcinii și nașterii premature, la îmbunătățirea metodelor de resuscitare și tratament al copiilor născuți cu masă extrem de mică, la toate etapele de îngrijire. Toate acestea ar putea fi realizate prin sporirea alocațiilor pentru îngrijirea acestor copii pe o perioadă de timp îndelungată.

Rezultatele studiului fac posibilă elaborarea unui algoritm privind conduita sarcinii și nașterii premature la termene de gestație între 22-28 săptămâni și îngrijirile necesare copiilor născuți cu masă extrem de mică la toate etapele de deservire medicală. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova, nr. 452 din 06.12.2007 necesită revizuire în ceea ce privește determinarea limitei de supraviețuire a copiilor născuți cu masă extrem de mică.

Bibliografie

1. *ACOG practice bulletins, Obstetrics and Gynecology*, 2002, 100,3, 617-624.
2. *Bogdan A., Paladi Gh.* The birth of infants with extremely low birth weight in the Republic of Moldova. Outcomes of a four years survey. XI Всемирный конгресс по перинатальной медицине, Iunie 2013, Moscova.
3. *Bogdan A. și coaut.* Квопросу о снижении перинатальных потерь среди новорожденных с экстремально низкой массой тела (500-1000). Всероссийский Междисциплинарный образовательный конгресс; Осложненная беременность и преждевременные роды: от вершин науки к повседневной практике, mai2012, Moscova, p. 102-103.
4. *Bogdan A. Și coaut.* Некоторые аспекты ведения беременности и родов при преждевременном излитии околоплодных вод в 22-28 недель гестации. Материалы XIII Всероссийского научного форума "Мать и дитя" septembrie 2012, Moscova, p. 135-136.
5. *Cerneșchi O., Tabuica U., Darie D.* Unele aspecte ale prematurității în Republica Moldova. Anualul statistic al Republicii Moldova 2008-2012, Anualul "Sănătatea publică în Republica Moldova" 1990-2012.
6. *Effer SB, Moutquin JM, Farine D et al.* Neonatal survival rates in 860 singleton live births at 24 and 25 weeks gestational age. A Canadian multicentre study. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:740-745.
7. *Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL et al.* Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:147.e1-147.e8.
8. *Finnstrom O., Otterblad Olausson P, Sedin G et al.* Neurosensory outcome and growth at three in extremely low birthweight infants: follow-up results from the Swedish national prospective study. *Acta Paediatr* 1998; 87:1055-1060.
9. *Goldenberg RL, Culhane JF, Lams JD, Romero R.* Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
10. *Yu. V. Y. H., Wong P.Y et al.* Outcome of Extremely-Low – Birth weight Infants. *Birth. J. Obstet. Gynecol.*, 1986, 93, 2, p. 162-170.
11. *Kusuda S. et al.* Morbidity and mortality of infant with very low birthweight in Japan. *Pediatrics* 2006; 118: 1130-113.
12. *Markestad et al.* *Acta Paediatrica* 2005, 115, 5, 1289-1298.
13. *Phibbs C. et al.* Level and volume of neonatal intensive care and mortality in very-low-birth-weight infants. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2165-2175.
14. *Paladi Gh.* Indicatorii principali ai sănătății reproductive și influența lor asupra fenomenului demografic în Republica Moldova, *Materialele Congresului al V-lea de Obstetrică și Ginecologie.* "Actualități și controverse în obstetrică" Chișinău 2010, pag. 173-179.
15. *Paladi Gh. șicolab.* Nașterea prematură. Protocol Național, Chișinău 2012, pag. 27.
16. *Paladi Gh., O. Cerneșchi, A. Bogdan.* Rezultatele activității a două centre perinatologice în acordarea asistenței medicale copiilor născuți cu masa extrem de mică (500-1000 g). *Buletin de Perinatologie*, 2011, pag. 72-75.
17. *Палади Г.А., Гагауз О.И., Тэуту Л.Л.*, Особенности развития репродуктивных процессов в Р.М.: Проблемы Репродукции (материалы IV Международного конгресса по репродуктивной медицине) Москва 18-21 января 2010, стр. 26 ISSN 1025-7217.
18. *Stratulat P., Curteanu A.* Proiectul „Modernizarea sistemului perinatal din Republica Moldova. Realizări principale și perspective” *Buletin de perinatologie*, 2010; 4 (48) p.3.
19. *Stratulat P.* Evaluarea situației demografice în Republica Moldova: structura, factorii de risc, tendințe și perspective. *Materialele Congresului al V-lea al pediatriilor și neonatologilor din RM (cu participare internațională)*; octombrie 2009; p. 8-17.
20. *Stratulat P.* Situația actuală în asistența perinatală și problemele existente în asistența mamei și copilului. *Buletin de perinatologie*, 2008; 4 (40): 3-11.
21. *Verloove-Vanhorich et al.* Neonatal mortality risk in relation to gestational age and birthweight. Results of a national survey of preterm and very-low-birthweight infants in the Netherlands. *Lancet*, 1986, 1, N-847, 55-56.
22. *Wilson W. et al.* *Acta Paediatrica* 2007, 119, 1, 37, 45.
23. *Сорокина З.Х.*: Международный опыт и анализ различных организационных моделей оказания помощи при родоразрешении и выживании детей с экстремально низкой массой тела. *Акушерство и гинекология*, N5, 2010, N.5 стр. 88.
24. *Проект "Мать и дитя"*. Авторский коллектив. Ведение детей с экстремально низкой массой тела при рождении и на первом году жизни. Москва, 2011.
25. *Яцык Г., Бомбардинова Е., Харитонова Н.* Проблемы и перспективы выхаживания новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Вестник РАМН*, 2008, №12:41-44.

Iurie Dondiuc
**EVALUAREA POTENȚIALULUI CADRELOR DE MEDICI OBSTETRICIENI-GINECOLOGI
DIN MATERNITĂȚILE REPUBLICII MOLDOVA**

*Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică-Ginecologie FECMF (Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)*

SUMMARY

**POTENTIAL ASSESSMENT OF OBSTETRICIAN AND GYNECOLOG STAFF IN
MATERNITY HOSPITALS OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA**

Key words. Staff potential, obstetrician-gynecological doctors, professional activity, motivation.

Introduction. *Modern technologies and technical equipment enabled the improvement of the obstetrical health service activity. However, the final results depend on the capacity and potential of available medical staff.*

Goal of the study. *Potential assessment of the obstetrician and gynecological doctors in maternity hospitals of the Republic of Moldova.*

Materials and methodology. *In the study there were used the official statistical data and was applied a questionnaire of 53 questions, which involved 363 respondent obstetrician and gynecological doctors. The objective of this questionnaire was to found out the opinions of doctors towards their motivation, professional preparation, attitude towards institution, professional risks and difficulties, etc. There were applied several research methods: comparative, analytical research, biostatistics, mathematics; and data collection methods: questionnaire, collection of data from medical documents, statistical reports, analysis of documents. Data was processed with Microsoft Excel statistics applications, indicators and statistical correlations are represented in diagrams and graphics, correlation and contingency tabs.*

Results. *It was found that the average age of the obstetrician and gynecological doctors in maternity hospitals of the Republic of Moldova is $50,95 \pm 1,7$ years and superior qualification category is hold by 56,8% of specialists. In perinatal centers of I-st level there are working 38,9% of doctors, II-nd level – 45,2%, III-rd level – 15,9%. Retirement age has reached 32% of employed doctors. About $46,86\% \pm 2,6$ respondent doctors consider the living standard as „low“ and $74,1\% \pm 2,29$ have the necessity to work over the working hours. $61,7\% \pm 2,55$ specialists experienced several difficulties at work. $42,7\% \pm 2,59$ form the total number of 363 interviewed doctors wouldn't like their children to become doctors.*

Conclusions. *The average age of obstetrician and gynecological doctors is fairly high and ranges between 50-60 years. It is high the percentage of employees of retirement age, on the background of insufficient salaries, which could create difficulties in the future years for ensuring the institutions with medical staff.*

The crisis in the potential of doctors is amplified by low motivation, both for material and professional development, due to the high age factor and poor remuneration. Also, is important to mention that the society's attitude towards doctors, the way mass-media present the medical activity, and involvement of legal institutions in doctors' activity deteriorates the attractiveness of speciality and decreases significantly the motivation of medical staff. Moreover, the study found that the medical staff considers deficient the support from their medical institutions and the state. All these emphasize the acute necessity for the development of activities to attract and motivate the medical staff, in order to overcome the staff crisis that could affect the medical system in the future years.

РЕЗЮМЕ

**ОЦЕНКА КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА ВРАЧЕЙ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ РОДИЛЬНЫХ ДОМОВ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

Ключевые слова: Кадровый потенциал, врачи акушер-гинекологи, профессиональная деятельность, мотивация.

Введение: *Существующие современные технологии, оснащение медицинским оборудованием позволило значительно улучшить оказание акушерской помощи. Однако, внедрение новых технологий возможно только при наличии достаточного кадрового потенциала.*

Цель исследования: *Анализ кадрового потенциала специалистов акушер-гинекологов родильных домов Республики Молдова.*

Материалы и методы: В исследовании использованы официальные статистические данные, а также результаты анкетирования 363 врачей акушеров-гинекологов.

Анкета состояла из 53 вопросов, включающих данные о степени профессиональной подготовки врачей, персональные мотивации, оценки работы учреждения специалистами, трудности и риски профессиональной деятельности и т.д.

Для исследования использованы анкеты, отчеты, статистические данные, которые были проанализированы сравнительными, аналитическими, биостатистическими и математическими методами. Полученные данные обработаны статистическими программами Microsoft Excel SP, "Pentium-4", представленными в виде таблиц, графиков и диаграмм.

Результаты: Было установлено, что средний возраст врачей акушеров родильных домов составляет $50,95 \pm 1,7$ года, 56,8% специалистов имеют высшую квалификационную категорию, в перинатальных центрах I уровня трудится 38,9% врачей, II уровня - 45,2%, III уровня - 15,9%. Врачи пенсионного возраста составляют 32% от общего количества специалистов. Около 46,8% из анкетированных специалистов считают свой жизненный уровень низким, а 74,1% вынуждены работать сверх предусмотренной нормы, 61,7% сталкиваются с трудностями в процессе профессиональной деятельности, 72,7% из опрошенных не желают что бы их дети начинали медицинскую карьеру.

Выводы. Средний возраст врачей акушеров-гинекологов достаточно высок и варьирует между 50-60 годами, высок уровень работающих пенсионеров. Этот кризис усугублен за счет слабой мотивации врачей из-за низкой материальной обеспеченности, снижения престижа врачебной профессии в обществе (здесь не последнюю роль сыграли средства массовой информации, которые часто некорректно освещают работу врачей); и учащение случаев не совсем обоснованного юридического преследования. Сложившаяся ситуация может привести к дефициту кадров в родовспомогательных учреждениях в последующие периоды. Учитывая выше сказанное необходимо принять меры для улучшения потенциала медицинских кадров, в противном случае могут возникнуть трудности в обеспечении функционирования акушерской службы.

Introducere. În ultimele decenii, tehnologiile contemporane, dotarea tehnico-materială a instituțiilor medicale, conformarea la standardele și protocoalele clinice bazate pe dovezi și studii randomizate au plasat ramura medicinei, inclusive serviciul de asistență acordată mamei și copilului, pe un nivel mai înalt de posibilități și rezultate.

Utilizarea efectivă a acestor tehnologii este condiționată însă de disponibilitatea cadrelor calificate, de care depinde rezultatul final și indicatorii de bază.

Actualmente în Republica Moldova, indicatorul principal ce caracterizează activitatea serviciului obstetrical – mortalitatea maternă – are valori instabile și nu prezintă o dinamică de diminuare conform așteptărilor.

Analiza cazurilor de mortalitate maternă a evidențiat și o serie de erori și neconformități în conduita și asistența medicală a femeilor decedate, comise de unii specialiști obstetricieni-ginecologi.

Scopul lucrării: evaluarea potențialului existent al cadrelor de specialiști obstetricieni-ginecologi din instituțiile obstetricale spitalicești din țară și perspectivele de asigurare cu aceste cadre pentru următoarele decenii.

Material și metode. Materialele și metodele de studiu corespund realizării scopului propus, într-un volum realizat integral. Pentru ca studiul să fie reprezentativ, datele au fost colectate din toate instituțiile medico-sanitare publice specializate (maternități) ale republicii. Au fost investigate datele statisticii oficiale și rezultatele chestionării a 363 medici obstetricieni-

ginecologi, care activează în maternitățile din țară, conform unui chestionar elaborat de către autor. Cercetarea este complexă, cu aplicarea mai multor metode de prelucrare matematico-statistică a datelor:

- *Metode de cercetare:* comparativă, cercetare descriptivă și analitică, biostatistică, matematică;
- *Metode de acumulare a datelor:* chestionar, colectarea datelor din documentație medicală, rapoarte statistice, analiza documentară.

Arsenalul parametrilor statistici utilizați a inclus:

- Indicatorii relativi ai incidenței manifestării valorilor studiate (indicii intensivi) $P = m \cdot 100/n$;
- Indicatorii extensivi de repartizare $P1 = m1 \cdot 100/n1$;
- Erorile medii ale indicilor relativi $\pm \Delta = \sqrt{P(100-P)/n}$;
- Coeficienții intensității relative $T = f^* 100/N$;
- Mediile aritmetice și erorile lor $X = \sum xi/n$;
- t – criteriul Student $t = X1 - X2 / \sqrt{\Delta 1^2 + \Delta 2^2}$.

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel la CP „Pentium-4”. Rezultatele finale sunt expuse în cifre absolute și în procente. Prezentarea grafică a indicilor și corelațiilor statistice s-a efectuat prin intermediul: idiogramelor și graficelor (plane și tridimensionale), tabelelor de corelație și contingență.

Rezultate. În cele 38 de maternități (Centrele de Perinatologie de nivel I, II, III) activează în prezent 371 de medici obstetricieni-ginecologi, dintre care 109 (29,38%) bărbați și 262 (70,62%) femei.

Vârsta medie a acestor specialiști este de $50,95 \pm 1,7$ ani, în rândul femeilor aceasta constituie $50,8 \pm 1,79$ ani, iar în rândul bărbaților $51,1 \pm 1,78$ ani. Din numărul total de medici, categorie superioară de calificare profesională dețin 211 persoane (56,87%): categoria I – 110 persoane (29,64%), categoria II – 33 persoane (8,89%), fără categorie – 17 persoane (4,6%).

În Centrele de Perinatologie de nivelul I activează 144, sau 38,81% medici obstetricieni-ginecologi din numărul total de medici, cu vârsta medie de $51,55 \pm 1,53$ ani. Dintre aceștia, femei sunt 94, având vârsta medie de $51,18 \pm 1,53$; bărbați – 50, cu vârsta medie de $51,92 \pm 1,69$ ani. Categoria superioară o dețin 59,02% din medicii acestor maternități, inclusiv: categoria I – 30,55%, categoria II – 3,47%, nu posedă categorii de calificare 6,96% de specialiști.

În Centrele de Perinatologie de nivelul II activează

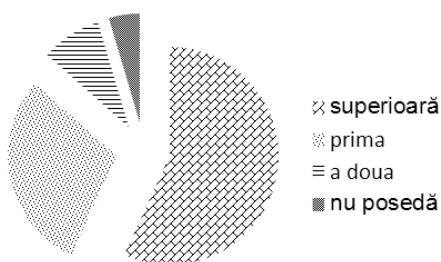


Fig. 1. Repartizarea medicilor obstetricieni-ginecologi după categoria profesională

Vârsta de pensionare au atins 118 medici obstetricieni-ginecologi, sau 32%, dintre care: femei 99 (84%), bărbați 19 (16%). În centrele de perinatologie de nivelul I ponderea specialiștilor de vârstă pensionară este de 38% (48 specialiști), în cele de nivelul II 34% (39 medici), la Institutul Mamei și Copilului 27% (16 medici), Centrul de Perinatologie IMSP SCM nr. 1 – 14% (8 medici), Maternitatea Municipală nr. 2 Chișinău 38% (7 medici), Centrul de Perinatologie Bălți 31% (11 medici).

Cele mai vârstnice echipe sunt în maternitățile din Nisporeni, având vârsta medie de $67,58 \pm 1,2$ ani, Rezina – $64,5 \pm 1,1$, Briceni – $59,8 \pm 1,2$, Dondușeni – $59,2 \pm 1,2$, Ocnița – $59,1 \pm 1,2$. Cele mai tinere echipe activează în maternitățile din Criuleni – $43,3 \pm 1,0$ ani, Comrat – $43,3 \pm 3,7$ și Vulcanești – $46,1 \pm 1,0$.

Prezentul studiu a analizat opinia medicilor obstetricieni-ginecologi cu privire la condițiile lor de muncă și de trai, cu accent pe condițiile de trai. Conform rezultatelor cercetării, opinia respondenților despre nivelul lor de trai s-a împărțit aproximativ în jumătate,

168 medici obstetricieni-ginecologi, sau 45,28% din numărul total de medici, având vârsta medie de $54,19 \pm 1,93$. Dintre aceștia, femei – 125, cu vârsta medie $53,83 \pm 1,95$ de ani, bărbați – 43, cu vârsta medie de $54,56 \pm 2,26$ ani. Categoria superioară o dețin 54,76% din medicii acestor maternități, inclusiv: categoria I – 33,33%, categoria II – 10,13%, nu posedă categorii de calificare 1,78% de specialiști.

În Centrul de Perinatologie de nivelul III activează 59 de medici, sau 15,91% din numărul total de medici. Media de vârstă a lor este $47,1 \pm 1,65$ ani, dintre care femei – 43 sau 65,3%, având vârsta medie $47,4 \pm 1,9$ ani, bărbați – 16 sau 34,7% cu vârsta medie $46,8 \pm 1,4$ ani. Categoria superioară o dețin 59% din medicii acestei maternități, inclusiv: categoria I – 17%, categoria II – 20%, nu posedă categorii de calificare 4% de specialiști.

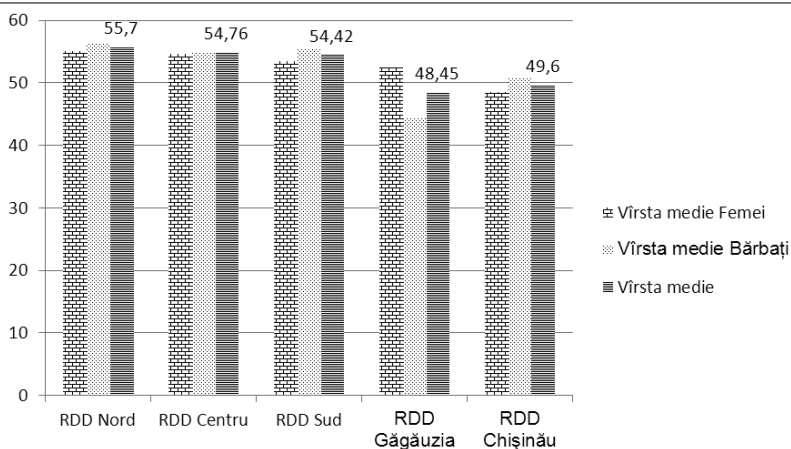


Fig. 2. Vârsta medie a medicilor-obstetricieni ginecologi incluși în studiu

dintre care $52,9 \pm 2,62\%$ (192) de medici considerau că au un nivel mediu, iar $46,8 \pm 2,61\%$ (170) – un nivel scăzut de trai și numai o persoană ($0,3 \pm 0,29\%$) a considerat că nivelul de trai este înalt. În opinia majorității respondenților ($87,1 \pm 1,76\%$), salariul primit este mic și numai $0,3 \pm 0,29\%$ îl consideră înalt.

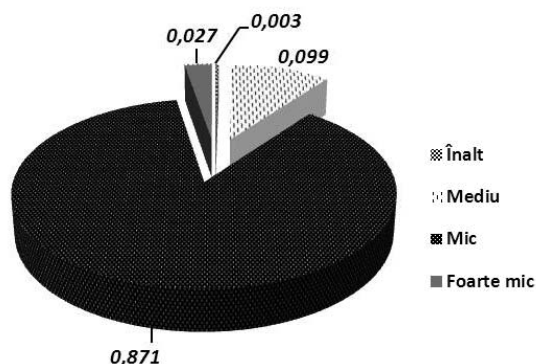


Fig. 3. Nivelul de salarizare în opinia respondenților (%)

În urma repartizării respondenților, conform salariului lunar, (fig.4), observăm că valoarea medie este de 2328,12 ± 114,62 lei, cu cea mai mică valoare până la 2000 lei (1,7 ± 0,68%) și cea mai mare de 4001 lei și mai mult (14,5 ± 1,85%) (t = 6,5019, p < 0.001). Din cei 363 medici participanți la studiu, 294 (81,0 ± 2,06%) doresc un salariu mai mare de 8 000 de lei; 52 de specialiști (14,3 ± 1.84%) acceptă un salariu de 7001 - 8000 lei; 13 medici (3,6 ± 0.98%) un salariu de 6001-7000 lei; și numai 4 persoane au indicat în anchetă un salariu sub 6 000 lei (dintre care 0,8% (3) - 5000-6000 lei și 0,3 ± 0.29% (1) – pînă la 4000 lei).

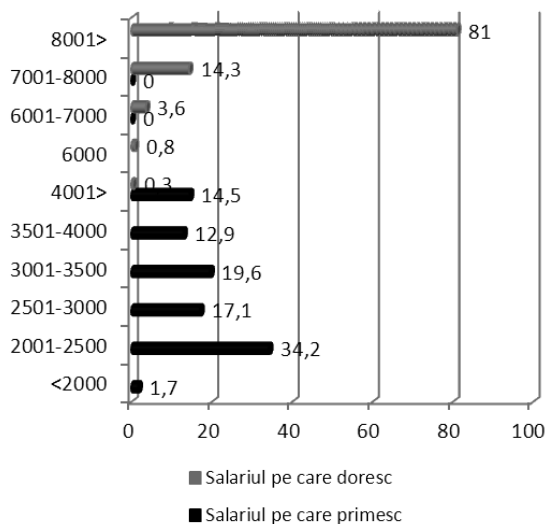


Fig. 4. Repartizarea respondenților conform salariului lunar

Nivelul de salarizare și nivelul de trai scăzut i-au determinat pe majoritatea specialiștilor din domeniu muncească suplimentar peste orele de lucru – 74,1 ± 2,29% (269) de respondenți au confirmat acest fapt. Tot din aceste motive 19,0 ± 2,06% dintre respondenți ar părăsi serviciul din instituția publică pentru a lucra într-o instituție medicală privată și 32,5 ± 2,46% (t = 4,2099, p<0.001), iar 23,7 ± 2,23% dintre respondenți

sunt de părerea că stagiul de muncă și bagajul de cunoștințe acumulate nu le oferă o perspectivă materială mai bună (t=6,7989, p<0.001).

Aproximativ de 3 ori mai mulți respondenți au timp pentru instruire continuă la serviciu (63,6 ± 2,53%), în comparație cu cei care nu au timp pentru astfel de activități (21,8 ± 2,17%) (t=12,5611, p < 0.001).

Fiecare al doilea respondent (53,2±2,62%) consideră că reducerea normativului existent de pacienți pentru un medic va contribui la îmbunătățirea calității serviciilor acordate, iar 28,4±2,37% dintre respondenți nu sunt de acord cu această părere (t = 7,0256, p < 0.001).

Îngrijorător este faptul că 42,7±2,59(t=0,6015, p>0.05) respondenți nu doresc ca și copiii lor să devină medici în general, iar 37,2±2,54(t=1,8829, p>0.05) nu doresc ca copiii lor să devină medici obstetricieni-ginecologi.

Opinia respondenților în ceea ce privește măsurile care pot contribui la îmbunătățirea asistenței medicale acordată de către obstetricieni-ginecologi ținând cont de condițiile actuale de salarizare, perfecționare a cunoștințelor, asigurarea cu echipament medical contemporan și îmbunătățirea condițiilor de muncă, celei inclusiv de salarizare, a fost următoarea: cei mai mulți s-au pronunțat pentru: mărimea salariului (63,9 ± 2.52%), introducerea unor forme motivante de plată pentru intensitatea și calitatea muncii (62,5±2.54%), creșterea calificării profesionale a cadrelor, cursuri de perfecționare periodice (62,3 ± 2.54%), instruire mai calitative (33,6±2.48), îmbunătățirea condițiilor de muncă 41,3±2.58, controale mai dure din partea administrației și ministerului (21,8 ± 2.17).

Un alt set de întrebări a permis evidențierea factorilor care determină atitudinea față de specialitate și unele dificultăți în activitatea profesională. Astfel, 88,7 ± 1,66% dintre respondenți au spus că le place foarte mult să activeze în calitate de obstetrician-ginecolog, iar 6,9 ± 1,33% că nu le place această profesie; 2,2 ± 0,77% respondenți sunt indiferenți față de profesia lor și doresc să schimbe specialitatea.

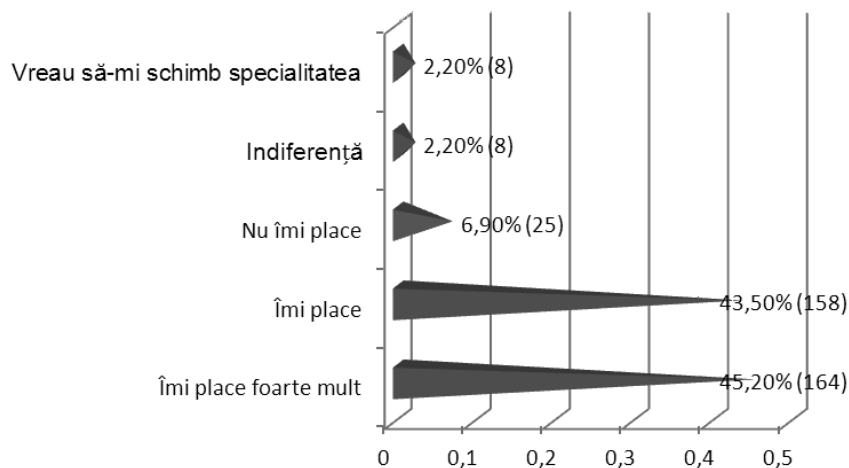


Fig. 5. Atitudinea respondenților față de specialitatea obstetrician-ginecolog (%)

Numai $38,3 \pm 2,55\%$ dintre respondenți nu se confruntă cu dificultăți, pe când $61,7 \pm 2,55\%$ întâmpină dificultăți la serviciu ($t = 6,4850$, $p < 0.001$). Cei mai mulți ($40,0 \pm 2,57\%$) au menționat sub acest aspect dotarea insuficientă a instituției, urmată de nivelul slab de organizare și management în secțiile în care unde ei activează ($35,0 \pm 2,50\%$). Pentru $23,4 \pm 2,22\%$ respondenți dificultățile de la serviciu sunt legate de experiența insuficientă și ($22,6 \pm 2,19\%$) sunt legate de relațiile complicate cu colegii.

Dacă ar avea posibilitatea de a alege încă o dată

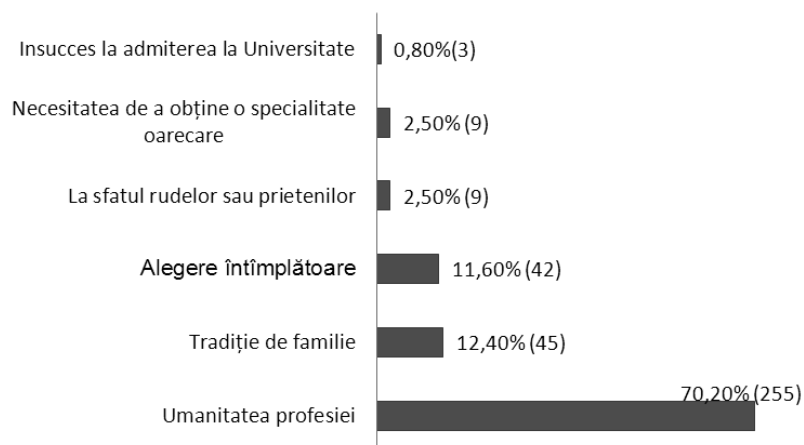


Fig. 6. Cauza alegerii profesiei de obstetrician-ginecolog (%)

Studiul a arătat că jumătate din cei intervievați s-au învrednicit de mențiuni din partea administrației instituției – $51,3 \pm 2,62\%$ (186). În $22,9 \pm 2,21\%$ (83) dintre cazuri medicii au primit mențiuni din partea Ministerului Sănătății și numai $8,0 \pm 1,42\%$ (29) – mențiuni din partea statului. În același timp $24,8 \pm 2,27\%$ (90) au primit mustrări disciplinare iar $28,4 \pm 2,37\%$ (103) nu aveau distincții pentru activitatea profesională.

Este cunoscut faptul că profesia de medic obstetrician-ginecolog este influențată de unii factori de risc. Pe primul loc s-a plasat stresul, care determină activitatea specifică a obstetricienilor-ginecologilor ($r_n = 0,667$); riscul de infectare cu HIV, hepatite virale are o valoare $der_n = 0,348$ și ocupă locul doi, contactul cu agenți chimici s-a plasat pe locul trei ($r_n = 0,590$).

Referitor la atitudinea societății față de ramura medicini, în opinia respondenților, societatea RM are o atitudine mai mult negativă ($41,5 \pm 2,59\%$) decât pozitivă ($35,3 \pm 2,51\%$) față de medici, $15,2 \pm 1,88\%$ o socot ca indiferentă, iar $8,0 \pm 1,42\%$ - nu au putut să răspundă la această întrebare.

În ceea ce privește impactul mass-mediei și al organelor de drept asupra activității medicilor, $64,8 \pm 2,51\%$ dintre respondenți sunt de părerea că mass-media din Republica Moldova nu are un rol pozitiv în reflectarea activității medicilor, iar $44,9 \pm 2,61\%$ au apreciat negativ corectitudinea sistemului de jurisprudență din țară față de medicii care au comis unele erori profesionale.

profesia, specialitatea de obstetrician-ginecolog ar alege $76,3 \pm 2,23\%$ (277) dintre respondenți, o altă specialitate chirurgicală – $11,6 \pm 1,68\%$ (42), specialitatea de medic terapeut – $10,7 \pm 1,62\%$ (39), alte specialități care nu sunt legate de medicină – $1,4 \pm 0,62\%$. La întrebarea referitoare la motivul alegerii profesiei de medic $70,2 \pm 2,40\%$ dintre respondenți au menționat că le-a plăcut umanitatea profesiei și $12,4 \pm 1,73\%$ au decis să devină medici urmând tradițiile familiei. Alegerea întâmplătoare a profesiei au menționat-o $11,6 \pm 1,68\%$ dintre respondenți.

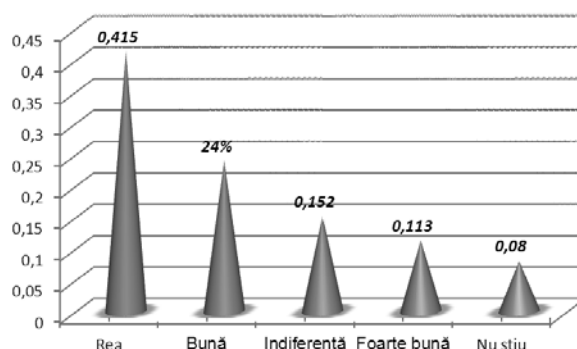


Fig. 7. Atitudinea societății din RM față de medici (%), în opinia respondenților

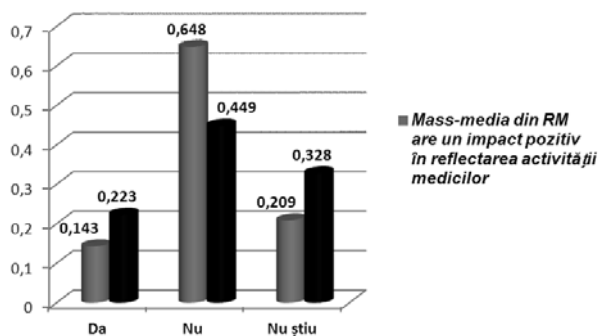


Fig. 8. Impactul mass-mediei și al organelor de drept din RM asupra activității medicilor (%), în opinia respondenților

Concluzii. Vârsta medie a medicilor obstetricieni-ginecologi din majoritatea absolută a maternităților din țară este destul de înaintată și variază între 50 și 60 ani.

O problemă majoră pentru centrele de perinatologie din țară o reprezintă creșterea cotei medicilor de vârstă pensionară, care constituie deja 32% și în viitorul apropiat va provoca un deficit de cadre în aceste instituții, cu consecințe semnificative pentru populație în asistența medicală a Mamei și Copilului. Totodată, la acest segment de angajați, motivațiile profesionale sunt deseori reduse și ei activează preponderent pentru păstrarea bunăstării materiale personale, fiind puțin interesați în schimbări capabile să asigure succesul unei instituții medicale moderne.

Mai mult de jumătate din numărul total de medici obstetricieni-ginecologi (57%) posedă categoria superioară de calificare și 30% prima categorie. În același timp, 20% din numărul celor intervievați este de părerea că sistemul actual de perfecționare a cunoștințelor nu satisface necesitățile lor, 17% nu sunt satisfăcuți de calitatea instruirii ($t=0,8706$, $p>0,05$) și o treime de respondenți s-au abținut să răspundă la această întrebare. Aceasta trezește suspiciuni față de structurile abilitate în ceea ce privește obiectivitatea conferirii gradului de calificare.

Salariul mediu pentru majoritatea respondenților nu depășește 200 EU și au apreciat starea materială ca bună numai 0,3 % din medicii obstetricieni-ginecologi, ca medie – 52,9%, joasă – 46,8% de respondenți. Din numărul celor intervievați, 19% sunt gata să plece din instituțiile publice în cele private, iar 24% consideră că stagiul de muncă și bagajul lor de cunoștințe acumulate nu le oferă o perspectivă materială mai bună.

Nu doresc ca și copiii lor să devină medici un număr impunător de respondenți – 43%, nu au putut răspunde – 16% și numai 41% ar vrea ca și copiii lor să devină medici.

În calitate de măsură care ar permite îmbunătățirea calității asistenței medicale în maternitate, 50% din medicii obstetricieni-ginecologi au menționat dotarea instituției cu utilaj modern, 62% au optat pentru instruire profesională, 64% sunt de părerea că soluția este majorarea salariului, introducerea unor forme motivante de plată pentru intensitatea și calitatea muncii ($62,5 \pm 2.54\%$),

Majoritatea medicilor consideră că nu sunt protejați de către stat în activitatea lor profesională, iar mass-media are o atitudine negativă față de medicină. Această părere se argumentează prin faptul că în Republica Moldova ia amploare o tendință de urmărire a medicilor obstetricieni-ginecologi de către organele de drept. Tot mai mulți cetățeni înaintează plângeri, deseori neargumentate către diferite structuri de stat, fiind susținuți de către mass-media, care la rândul lor, reflectă eronat sau tendențios aspectele medicale ale problemei. Medicii, nefiind protejați nici de lege, nici de vreo structură profesională, se confruntă singuri cu problemele de acest ordin, ceea ce influențează considerabil în mod negativ atractivitatea specialității, aprofundând deficitul existent de cadre și epuizând motivarea profesională a cadrelor medicale angajate în maternitățile noastre.

Studiul prezent ne confirmă o dată în plus problema crizei asigurării cu medici obstetricieni-ginecologi, amplificată de factorii descriși mai sus și care se agravează mereu, fapt ce ar putea să se răsfrângă negativ asupra calității serviciului de asistență acordată a mamei și copilului și asupra sănătății populației în general. Întrucât de potențialul medicilor depind performanțele și indicatorii de bază ai serviciului de asistență medicală, este absolut necesară întreprinderea unor măsuri de motivare, dezvoltare și suport pentru cadrele medicale, ce ar contribui la depășirea crizei de cadre și menținerea serviciului de asistență medicală la standardele adecvate.

Bibliografie

1. Paladi Gh., Roșca P., Dondiuc I. *Rolul catedrelor de obstetrică și ginecologie ale USMF "Nicolae Testemițanu" în dezvoltarea științei obstetricale și ocrotirii sănătății Mamei și Copilului în Republica Moldova.* – Buletin de perinatologie, Nr. 4 (48) – 2010, pag. 17-20;
2. Гридчик А. Л. *Кадры родовспоможения – улучшенные возможности модернизации здравоохранения.* Материалы XV Всероссийского научного форума Мать и дитя. Москва, 2014, ст. 402 – 403;
3. www.cnms Rapoarte - Anuar Statistic Medical. Sănătatea publică în Moldova, 2013, 2014;
4. www.cnms.md Rapoarte - Evoluția sistemului de sănătate din Republica Moldova în perioada guvernării coaliției proeuropene, anii 2009 – 2014.

Valentina Rotaru
ANALIZA FACTORILOR DE RISC ÎN APARIȚIA MALFORMAȚIILOR RENOURINARE LA COPII
Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

SUMMARY

ANALYSIS OF RISK FACTORS IN RENAL AND URINARY MALFORMATIONS IN CHILDREN

The high rate of congenital malformations in the structure of infant mortality, morbidity and disability requires special attention in studying medical and social aspects of diagnosis, as well as the prevention of these diseases. Here are presented the results of the study conducted with regard to the influence of maternal risk factors on fetal intrauterine development at various gestation ages. The factor analysis was performed on geographic areas (North, Center and South), residence (urban, rural), nationality, educational level, socio-professional groups, age and depending on the activity of women awaiting a baby in terms of socio-economic reforms.

РЕЗЮМЕ

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ПОРОКОВ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Высокий уровень врожденных пороков в структуре детской смертности, заболеваемости и инвалидности требует особого внимания в рамках изучения медицинских и социальных аспектов диагностики и профилактики этих заболеваний. В статье представлены результаты исследования, влияния материнского факторов риска на развитие плода в различных сроках беременности. Анализ факторов проводили по географическим областям РМ (Север, Центр и Юг), месту проживания (городская, сельская), национальности, уровню образования, социально-профессиональных группам, возрасту и в зависимости от рода деятельности женщин, ожидающих ребенка в условиях социально-экономических реформ.

Introducere. Rata înaltă a malformațiilor congenitale în structura mortalității, morbidității și invalidității infantile impune o atenție deosebită în studierea aspectelor medicale și sociale de diagnosticare și prevenire a acestor maladii. Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), circa 5% din nou-născuți suferă de afecțiuni ereditare, 40% din mortalitatea infantilă și dizabilitățile din perioada copilăriei sunt condiționate de factorii ereditari. În ultimele decenii, în Republica Moldova rata malformațiilor congenitale rămâne constant mare – acestea ocupă locul doi în structura mortalității infantile, alcătuind în anul 2009 – 27%, în anul 2010 – 29,4%, în anul 2011 – 27,1% și în anul 2012 – 36,4%.

Anomaliile tractului renourinar în lume sunt practic dintre cele mai frecvente dintre toate sistemele [66; 101]. În Republica Moldova, incidența tuturor malformațiilor congenitale este de 188,86 la 10000 nou-născuți. Ponderea majoră în structura mortalității perinatale este cauzată de malformațiile congenitale sau suspectarea lor.

Analiza factorilor de risc ce duc la apariția MC ale sistemului renourinar, conform datelor bibliografice, denotă faptul că aspectul ereditar se află pe primul loc printre toți factorii etiologici [1; 5; 6; 8; 10; 14]. Factorul ereditar are mai multe manifestări cu caracter

specific și nespecific. Sunt caracteristice pleiotropismul (afectarea clinică a mai multor organe cauzată de mutațiile aceleiași gene), variabilitatea (diferite grade de afectare clinică produsă de afectarea aceleiași gene) și heterogenitatea (manifestări clinice similare determinate de alterări a mai multor gene) [7].

În afară de etiologia ereditară, malformațiile congenitale renourinare la copii pot avea și o origine dobândită. Din multiplii factori exogeni se evidențiază sub acest aspect nocivitățile profesionale ale mamei, decurgerea patologică a sarcinii și vârsta mamei. Aceștia acționează direct asupra embrionului sau fătului. În asemenea cazuri sunt mai frecvent atacate structurile care, la prezența predispoziției ereditare, devin sensibile la acțiunea factorilor externi. Astfel, hotarul între bolile renourinare ereditare și neereditare este convențional.

În ceea ce privește clasificarea malformațiilor congenitale renourinare la copii în funcție de factorul etiologic, diferiți autori prezintă mai multe variante. Astfel, după G.Laziuc, 1991, există două grupuri mari de cauze: endogene și exogene. Cauzele endogene includ bolile ereditare (mutațiile); maladiile endocrine; „supramaturarea” celulelor sexuale și vârsta părinților. Factorii exogeni sunt: fizici (mecanici, radiația); chimici (preparate medicamentoase, unele substanțe

chimice, hipoxia, alimentația insuficientă) și biologici (viruși, micoplasme, protozoare) [14].

În condițiile specifice ale vieții contemporane, cu transformări rapide și esențiale care definesc lumea de astăzi, în complexitatea schimbărilor condițiilor social-economice și a factorilor ce influențează sănătatea femeii și a copilului, apare necesitatea cercetării influenței diferitor factori de risc în dezvoltarea anomaliilor renourinare. Cercetările științifice sunt orientate spre determinarea influenței factorilor mediului înconjurător și a modului de viață al femeii pe parcursul sarcinii asupra dezvoltării intrauterine a copilului, în special asupra dezvoltării sistemului renourinar ținând cont de particularitățile de frecvență a anomaliilor acestui sistem. În același timp, menționăm faptul că studii speciale privind modul de viață al femeilor în perioada sarcinii, efectuate în Republica Moldova sunt foarte puține, iar studii referitoare la influența acestuia asupra dezvoltării sistemului renourinar al copilului nu există, fapt ce determină actualitatea cercetărilor în acest domeniu.

Scopul lucrării a constat în analiza factorilor de risc matern la apariția malformațiilor renourinare la copii în diferite perioade ale dezvoltării intrauterine.

Material și metode. Abordarea indicatorilor care caracterizează factorii de risc la diferite nivele (zonele republicii, mediile de reședință) este necesară, pe de o parte, pentru a identifica diferențele între zonele urbane și cele rurale și a focaliza intervențiile acolo unde problemele sunt mai grave și, pe de altă parte, pentru a oferi publicului repere în a măsura nivelul de dezvoltare și progresele sau regresele înregistrate în zonele respective. Analiza factorilor de risc noi am efectuat-o pe zone geografice (Nord, Centru, Sud), medii de rezidență (urban, rural), naționalitate, nivelul de educație, categorii socio-profesionale, grupe de vârstă și în funcție de activitatea femeilor ce erau în așteptarea unui copil în condițiile reformelor social-economice din ultimul timp. În continuare ne vom opri la factorii enumerați, încercând să obținem un tablou cât mai complex și detaliat.

În total au fost supuse cercetării 500 de femei cu termenul sarcinii peste 18 săptămâni. Din numărul total de femei, la 148 (29,6%) s-au determinat schimbări patologice intrauterine ale sistemului renourinar la făt,

inclusiv mărirea bazinetului > 5 mm, ceea ce ne-a permis să suspectăm o eventuală dezvoltare a malformației congenitale, și anume prezența unei pieloectazii sau a hidronefrozei.

Suspecții sugestive pentru un prognostic nefavorabil în dezvoltarea ulterioară a unei anomalii au servit următoarele schimbări ecografice: oligohidroamniotul, ecogenitatea renală crescută, rinichii micșorați sau lărgiți în dimensiuni, chisturi renale bilaterale și hidronefroza renală bilaterală moderată sau severă.

Este de menționat că ponderea probabilelor anomalii obținută în studiul de față este semnificativ mai mare comparativ cu rezultatele surselor bibliografice cercetate de noi, în care în perioada screeningului prenatal se estimează o patologie renală la 10-12% din totalul femeilor însărcinate supuse screeningului [12; 13]. Considerăm că această diferență este datorată, în primul rând, faptului că în cercetarea noastră drept punct sugestiv pentru a suspecta o hidronefroză renală s-a considerat o dilatare a bazinetului mai mare de 5 mm, iar în sursele bibliografice datele sunt de la 10 mm și o a doua cauză – faptul că noi am inclus în cercetare femei însărcinate care au fost trimise pentru consultație la IMȘIC, deci aceste femei, conform indicațiilor medicale stabilite la nivelul primar, au o anumită patologie sau suspecție pentru o anumită patologie. Prin urmare, o bună parte din femeile sănătoase, care nu au necesitat consultare la nivelul terțiar nu au fost incluse în studiu, ceea ce a condiționat creșterea procentului depistării supecțiilor de patologie renală la făt.

De asemenea, remarcăm că postnatal numai 10,81% din copii au continuat să prezinte, după efectuarea ecografiei la o săptămână de viață suspecție pentru anomalii congenitale renourinare (dilatarea bazinetului > 10 mm), fiind cercetați în studiul nostru. Ceilalți 89,19% din copii, s-au dovedit a fi sănătoși și au fost excluși din studiu.

Totuși, pentru determinarea factorilor de risc, am considerat toate cele 148 de cazuri în care s-a suspectat o anomalie prenatală drept criterii de referință.

Caracteristicile generale ale mamelor cu sarcină gestațională mai mare de 18 săptămâni, care au fost complet interviewate, sunt prezentate în tab. 1.

Tabelul 1.

Repartizarea femeilor cu sarcină gestațională mai mare de 18 săptămâni conform vârstei și mediului de reședință

Vârsta (ani)	Total		Zona urbană		Zona rurală	
	c.a.	%	c.a.	%		
15-19	25	5,0	11	4,8	14	5,2
20-24	124	24,8	54	23,4	70	26,0
25-29	196	39,2	92	39,8	104	38,7
30-34	93	18,6	49	21,2	44	16,4
35-39	38	7,6	14	6,1	24	8,9
40-44	16	3,2	9	3,9	7	2,6
45-49	6	1,2	2	0,8	4	1,5
50-54	2	0,4	-	-	2	0,7
Total	500	100	231	100	269	100

Vârsta medie a femeilor intervievate a fost de 27,47±0,8 ani. În structura de vârstă (15-54 ani) a femeilor incluse în studiu, ponderea maximă de 39,2% a revinut vârstei de 25-29 ani, iar cea minimă vârstei de peste 50 de ani (0,4%), de fapt fiind numai 2 femei din această grupă de vârstă. Un număr relativ mic, de 1,2%, l-au constituit femeile din grupa de vârstă de 45-49 de ani.

După locul de trai (rural sau urban), structura femeilor cuprinse în studiu nu a variat în limite mari,

ponderea mai mare revenind femeilor de la sate cu, respectiv, 53,8% și 46,2%.

Noi ne-am propus să stabilim dacă este responsabilă vârsta mamei de apariția malformației renourinare la copil. Pentru a răspunde la această întrebare am divizat femeile în două categorii de vârstă: până la și după 35 de ani și am presupus drept factor de risc vârsta mamei de peste 35 de ani. Fiecare lot a fost divizat la rândul său în 2 subloturi: mame la fătul cărora s-a suspectat o anomalie renourinară și mame cu făt sănătos (tab. 2).

Tabelul 2.

Tabelul de contingență pentru calculul riscului atribuabil al factorului de risc: vârsta mamei la naștere

Suspectarea unei anomalii la făt	Factorul de risc		Total
	Prezent (vârsta mamei la naștere > 35 de ani)	Absent (vârsta < 35 de ani)	
Da	34	114	148
Nu	28	324	352
Total	62	438	500

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{34 \div 114}{28 \div 324} = \frac{0.298}{0.086} = 3.47$$

Utilizând formula OR, am obținut un risc atribuibil egal cu 3,47, cifră mai mare ca 1, ceea ce ne demonstrează că vârsta mamei la care survine sarcina influențează asupra dezvoltării sistemului renal al fătului, și că pentru femeile cu vârsta peste 35 de ani riscul de a avea un făt cu anomalie renourinară crește, totodată cu cât vârsta mamei este mai mare cu atât este mai mare și acest risc.

Un alt factor de risc ar putea fi mediul de trai al gravidei. Pentru a verifica această ipoteză am efectuat aceeași procedură ca și în cazul vârstei, divizând femeile incluse în studiu în loturile urban și rural și fiecare lot, la rândul său, a inclus mamele la fătul cărora, la examenul ecografic, s-a suspectat o anomalie renourinară și la care toate datele ecografice au fost fără modificări suspecte (tab. 3).

Tabelul 3.

Tabelul de contingență pentru calculul riscului atribuabil al factorului de risc: mediul de reședință al mamei

Suspectarea unei anomalii la făt	Factorul de risc		Total
	Urban	Rural	
Da	69	79	148
Nu	162	190	352
Total	231	269	500

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{69 \div 79}{162 \div 190} = \frac{0,87}{0,85} = 1,02$$

Valoarea riscului atribuibil este foarte aproape de 1, ceea ce înseamnă că mediul de reședință al mamei în timpul sarcinii nu are nici-o influență asupra dez-

voltării unei malformații reno-urinare la viitorul copil. De asemenea, zona economico-geografică a republicii, Nord, Centru sau Sud (fig. 1) nu influențează asupra dezvoltării malformațiilor renourinare la copil, în acest caz valoarea medie a lui OR = 1,001.

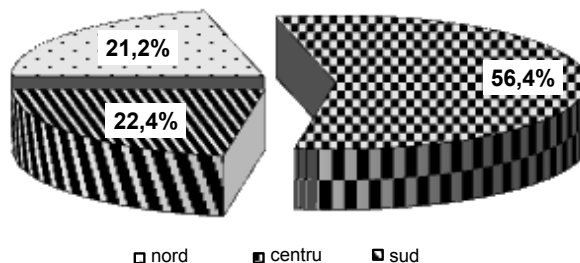


Fig. 1. Repartizarea femeilor incluse în studiu, conform zonei geografice a Republicii Moldova (%)

Diversitatea etnică a femeilor vârstnice este ilustrată conform următoarei repartii: moldovence – 74,8%, rusoaiice – 9,3%, ucrainence – 8,4%, găgăuze – 2,2%, bulgare – 2,2%, evreice – 3,1%. Cercetând acest factor, am stabilit că indiferent de etnie, riscul de a avea la făt o malformație renourinară este același, deci naționalitatea nu joacă nici-un rol în apariția MC renourinare.

Prezintă interes rezultatele obținute ce caracterizează starea familială a femeilor cu sarcină gestațională mai mare de 18 săptămâni. Din numărul total de femei, 55,8% erau căsătorite, 38,0% – trăiau în condiții de căsătorie civilă, 4,2% – nu erau căsătorite, 1,6% – erau divorțate și 0,4% văduve. Există o mai mare probabilitate ca femeile cu reședința în zonele rurale

să se afle în căsătorii legale, spre deosebire de femeile cu reședință în municipii sau altă zonă urbană. În conformitate cu locul de trai (tab. 4), ponderea femeilor căsătorite era mai mare în localitățile rurale (65,8%) comparativ cu localitățile urbane (44,2%) și, viceversa, ponderea celor ce trăiesc în condiții de căsătorie civilă era mai mare la oraș (49,3%), comparativ cu zona rurală (28,3%). Numărul femeilor solitare și al celor divorțate a fost aproximativ același în mediile de reședință urban și rural, constituind respectiv 5,2%

și 3,3%, 1,6% și 1,9%. În lotul integral, au fost numai două femei văduve, ambele din zone rurale, ceea ce reprezintă 0,7% (tab.4). Deoarece numărul absolut al femeilor solitare, divorțate și văduve a fost mic, am calculat riscul atribuabil numai pentru factorii căsătorie și concubinaj, care s-a dovedit a fi egal cu 1,003, valoare ce ne demonstrează că acești doi factori nu influențiază asupra dezvoltării malformațiilor congenitale renourinare.

Tabelul 4.

Repartizarea persoanelor incluse în studiu conform statutului social

Statutul	Total		Zona urbană		Zona rurală	
	c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
Căsătorite	279	55,8	102	44,2	177	65,8
Concubinaj	190	38,0	114	49,3	76	28,3
Solitare	21	4,2	12	5,2	9	3,3
Divorțate	8	1,6	3	1,3	5	1,9
Văduve	2	0,4	-	-	2	0,7
Total	500	100	231	100	269	100

Din numărul total de femei, incluse în studiu 76 (15,2%) aveau studii superioare, 57 (11,4%) – studii medii speciale, 64 (12,8%) – studii medii, 232 (46,4%) erau cu studii începătoare și 71 (14,2%) – fără studii. Structura femeilor în funcție de nivelul de instruire diferă radical în localitățile urbane și rurale. În zonele urbane există o probabilitate mai mare ca femeile să aibă o mai bună pregătire / educație decât cele din zonele rurale și constituie respectiv: femeile cu studii începătoare (28,1% și 56,5%), cu studii medii (14,8% și 11,8%), cu studii medii speciale (15,7% și 9,2%), cu studii superioare (33,8% și 5,0%), fără studii (7,6% și 17,5%). Diferența urban-rural este mai pronunțată în cazul nivelului de școlarizare postliceală unde o proporție semnificativ mai mare de femei – 49,5% în orașe – au făcut studii la o școală profesională sau universitate, în comparație cu persoanele cu reședință în mediul rural – 14,2%. La fel ca și în cazul statutului social, nivelul de școlarizare nu influențează asupra dezvoltării unei malformații congenitale, doar în cazul comparării nivelului de școlarizare fără studii și cu studii superioare și luând drept ipoteză că lipsa studiilor ar contribui la apariția unei malformații am obținut valoarea riscului atribuabil egală cu 1,85 – cifră mai mare ca 1, dar diferența este prea mică ca să putem concluziona că lipsa studiilor mamei duce la apariția unei malformații congenitale. În cazul dat rolul acestei cifre l-a jucat eroarea de confuzie: există o probabilitate mai mare că femeile neșcolarizate nu vor respecta prescripțiile medicale sau vor lua medicamente fără indicații medicale. Acest factor de confuzie a fost verificat și din 71 de femei fără școlarizare incluse în cercetare, la 26 în timpul ecografiei s-au apreciat schimbări ecografice ale fătului, din ele 11 (42,3%) au fost luate în evidență pentru sarcină în termene tardive, iar 7 (26,9%) au luat medicamente fără a consulta medicul. Cunoscând aceste date, putem

spune cu certitudine că arome eroarea de confuzie a jucat rolul decisiv în valoarea riscului atribuabil egal cu 1,85 pentru factorul de risc lipsa școlarizării mamei.

Un interes deosebit prezintă rezultatele studiului ce țin de posibilitățile femeilor de a fi angajate în câmpul muncii. Această informație este importantă, deoarece femeile angajate în câmpul muncii se pot realiza în plan profesional și pot căpăta o mai bună asigurare a bunăstării materiale în comparație cu femeile ce nu activează în plan profesional. Bunăstarea materială conduce la niște condiții sociale mai favorabile, la o alimentație mai calitativă și la posibilitatea de a avea medicamentele și îngrijirea medicală necesare. Pe de altă parte, femeia neangajată are mai mult timp care să-l dedice pentru sine și pentru viitorul bebeluș: un somn mai liniștit și mai îndelungat, plimbări la aer liber etc. Deci, din numărul total de femei incluse în studiu, 328, sau 65,6%, la momentul însărcinării erau angajate în serviciu și 172 (34,4%) erau neangajate. Luând drept ipoteză că lipsa locului de muncă a femeii ar favoriza apariția malformației renourinare, am calculat riscul atribuabil, care s-a dovedit a fi egal cu 1,019, deci ipoteza dată este falsă (tab. 5).

Tabelul 5.

Tabelul de contingență pentru calculul riscului atribuabil al factorului de risc: neangajarea în câmpul muncii

Suspectarea unei anomalii la făt	Factorul de risc		Total
	Neangajată în muncă	Angajată	
Da	51	97	148
Nu	121	231	352
Total	172	328	500

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{51 \div 97}{121 \div 231} = \frac{0,53}{0,52} = 1,019$$

La examinarea statutului ginecologic al femeilor am constatat că în medie la o femeie revin câte 3,38±0,14 gravidități, 2,8±0,12 nașteri, 0,48±0,08 avorturi artificiale și 0,15±0,06 avorturi spontane. Riscurile calculate în funcție de numărul de gravidități, nașteri, avorturi spontane sau artificiale au fost în jurul cifrei unu, deci acești factori nu influențează asupra dezvoltării malformațiilor nefrouinare la copil.

Un alt factor probabil de risc valabil pentru orice malformație este fumatul. Conform datelor ultimului sondaj public efectuat în Republica Moldova, frecvența femeilor fumătoare este de 7,1% față de 51,1% – între bărbați. În orașe sunt mai multe femei fumătoare (13,6% în comparație cu 2,3% din mediul rural), iar în sate – mai mulți bărbați (52,7% în comparație cu 48,9% în mediul urban) [4].

Există numeroase studii care tratează efectele fumatului pasiv la nou-născuți și la copii sub 5 ani. S-a constatat că nou-născuții fumătoarelor au adesea o greutate mai mică la naștere, adică în jur de 2000 de grame, iar greutatea va fi cu atât mai mică față de cea normală, cu cât femeia însărcinată fumează mai mult. De altfel, rata mortalității copiilor în ultimele zile ale sarcinii sau în primele zile după naștere este mai ridicată în cazul mamelor fumătoare, decât în cazul mamelor nefumătoare. După naștere, există la nou-născuți riscul de „moarte subită” ale cărei cauze încă nu sunt în mod clar studiate. Se presupune că ar fi vorba despre pauzele lungi între respirații, care duc la asemenea sfârșituri tragice. De asemenea, probabilitatea morții subite a sugarului este strâns legată de consumul de tutun al mamei [3].

În cercetarea noastră, opt femei au declarat că au fumat pe parcursul sarcinii, iar una a fumat până la sarcină și odată cu apariția sarcinii a abandonat definitiv fumatul. Deci am obținut o pondere de 1,6% de femei fumătoare printre cele însărcinate. De menționat că la șase din cele opt femei fumătoare s-au apreciat la ultrasonografie modificări ce au permis suspectarea unei malformații renourinare. La femeia care a fumat până la apariția sarcinii mărimea bazinetelor fătului nu depășea limita de 5 mm, acest caz fiind exclus din calcule la determinarea riscului atribuabil pentru statutul de fumătoare. La calcularea OR am obținut un risc atribuabil

egal cu 7,47. Rezultă deci că fumatul în timpul sarcinii este un factor de risc pentru apariția unei malformații renourinare la copii, totodată dintre toți factorii analizați, până la momentul dat, are cel mai mare risc ($p < 0,05$).

Alcoolismul de asemenea este o problemă pentru Republica Moldova, care poate avea consecințe asupra viitoarelor generații. Studiile arată că, în prezent, 48 mii de persoane din Moldova suferă de alcoolism, dintre acestea 17 la sută fiind femei. Mai mult, 0,7% dintre ele consumă alcool în fiecare zi, iar 5,6% – de două ori pe săptămână. Ponderea alcoolismului cronic la femei este mai mare în zonele urbane, în timp ce în sate de alcoolism suferă mai mult bărbații [2]. Conform rezultatelor cercetării noastre, din cele 500 de femei interogate, 87 (17,4%) au declarat că au consumat alcool măcar o dată în timpul sarcinii, 43 (8,6%) au consumat alcool de circa 5 ori pe parcursul întregii sarcini, iar 14 (2,8%) din ele au consumat alcool săptămânal. Pentru calcularea riscului atribuabil am luat în calcul consumul de alcool săptămânal, rezultatul fiind de 3,35 – un risc nesemnificativ ($p > 0,05$) mai mic față de riscul vârstei la naștere de peste 35 de ani, dar care cedează considerabil ($p < 0,01$) riscului fumatului în timpul sarcinii.

Una din întrebările chestionarului nostru s-a referit la aplicarea tratamentului necontrolat de către femei. Rezultatele au demonstrat că 234 (46,8%) dintre femei au luat cel puțin o dată medicamente fără prescripția medicului, inclusiv 86 (36,75% din totalul femeilor care au folosit necontrolat medicamente) au luat fără indicații vitamine, 53 (22,65%) – preparate din grupa antibioticelor, sulfanilamidelor sau a preparatelor antivirale și 91 (38,89%) și-au administrat de sine stătător analgezice / antipiretice (tab. 6).

Calcularea riscului atribuabil pentru factorul presupus de risc – aplicarea tratamentului necontrolat – a demonstrat o valoare a riscului egală cu 4,24, valoare superioară riscului alcoolismului ($p < 0,05$) și inferioară fumatului în timpul sarcinii ($p < 0,01$). Analiza după tipul medicamentelor folosite a evidențiat un risc de 0,79 ($p < 0,01$ pentru vitamine față de riscul calculat pentru toate medicamentele, fără specificare), ceea ce respinge ipoteza că vitaminele ar fi un factor de risc, ba din contra, pot fi considerate un factor de protecție.

Tabelul 6.

Repartizarea femeilor ce au luat necontrolat medicamente în timpul sarcinii

Nr. d/o	Grupa de medicamente	Factorul de risc prezent, suspectarea anomaliei prezentă		Factorul de risc prezent, suspectarea anomaliei absentă		Total	
		c.a.	%	c.a.	%	c.a.	%
1.	Vitamine	22	18,18	64	56,64	86	36,75
2.	Antibiotice, sulfanilamide, antivirale	41	33,88	12	10,62	53	22,65
3.	Analgezice, antipiretice	57	47,11	34	30,09	91	38,89
4.	Medicamente necunoscute de mama	1	0,83	3	2,65	4	1,71
Total		121	100	113	100	234	100

Pentru antibiotice, sulfanilamide și antivirale riscul atribuabil este de 10,94, risc semnificativ ($p < 0,01$) mai mare față de fumat și ceilalți factori analizați până în prezent. De menționat că acest risc a crescut până la 15,6 pentru femeile care au luat aceste medicamente în prima perioadă a sarcinii ($p < 0,05$) și s-a micșorat la 7,5 pentru a doua perioadă a sarcinii ($p < 0,05$).

În cazul analgezicelor și antipireticelor, riscul atribuabil este de 5,85, semnificativ mai mic ($p < 0,05$) față de riscul calculat pentru antibiotice, sulfanilamide și antivirale. Acest risc crește pentru prima perioadă a sarcinii până la 7,24 ($p < 0,05$) și se micșorează nesemnificativ, până la 5,0 ($p > 0,05$), pentru a doua perioadă a sarcinii.

Analiza factorilor de risc cu care se poate confrunta femeia până la și în timpul sarcinii și care ar putea contribui la dezvoltarea unei malformații renourinare la viitorul copil ne permite de a concluziona că dintre toți factorii analizați cel mai mare risc l-a demonstrat folosirea necontrolată a medicamentelor, în special a antibioticelor, sulfanilamidelor și antiviralelor – 10,94. Riscul dezvoltării malformației este cu mult mai mare în cazul luării acestor preparate în prima perioadă a sarcinii – 15,6, și relativ mai mic pentru a doua perioadă – 7,5. Folosirea necontrolată a analgezicelor și antipireticelor are un risc de apariție a malformației la făt de 5,8 pentru întreaga sarcină, 7,24 – pentru prima perioadă și 5,0 pentru a doua perioadă a sarcinii.

Pe locul doi după gravitatea riscului este fumatul în timpul sarcinii, cu un OR egal cu 7,47. Locul trei, cu un risc atribuabil de 3,47, îl ocupă vârsta mamei la naștere peste 35 de ani, iar pentru femeile ce consumă săptămânal alcool în timpul sarcinii riscul de a avea un făt cu patologie renourinară este de 3,35. Toți ceilalți factori de risc studiați de noi s-au dovedit a nu avea influență asupra dezvoltării malformației nefrouinare la viitorul copil.

Concluzii:

1. La etapa actuală sunt bine studiate particularitățile formării malformațiilor congenitale în stadiul embrionar cu schimbări ultrasonografice vizibile, sunt cunoscuți factorii exo- și endogeni ce conduc la apariția anomaliilor și sunt date clasificări complete ale MC ale sistemului nefrouinar (diferiți autori prezintă mai multe variante de clasificare).

2. Din multitudinea factorilor analizați în cadrul cercetării noastre, cel mai mare risc l-a demonstrat folosirea necontrolată a medicamentelor, în special a antibioticelor, sulfanilamidelor și antiviralelor – 10,94. Riscul dezvoltării malformației este cu mult mai mare în cazul când aceste preparate se iau în prima perioadă a sarcinii – 15,6 și mai mic pentru a doua perioadă – 7,5. Folosirea necontrolată a analgezicelor și antipireticelor are un risc de apariție a malformației la făt de 5,8 pentru întreaga sarcină, 7,24 – pentru prima perioadă a sarcinii și 5,0 pentru a doua perioadă a sarcinii.

3. Pe locul doi după gravitatea riscului este fumatul în timpul sarcinii cu un OR egal cu 7,47.

4. Locul trei, cu un risc atribuabil de 3,47, îl ocupă

vârsta mamei la naștere peste 35 de ani, iar pentru femeile ce consumă săptămânal alcool în timpul sarcinii riscul de a avea un făt cu patologie renourinară este de 3,35.

5. Toți ceilalți factori de risc studiați de noi s-au dovedit a nu avea influență asupra dezvoltării malformației nefrouinare la viitorul copil.

Bibliografie

1. Cortes D., Lee K., Thorys J.M. *Renal and urinary tract anomalies in small children*. Ugeskr Laeger, 1999, Jan 161 (2) 147 – 50.

2. Eddy A.A. *Molecular basis of renal fibrosis* / A.A. Eddy // *Pediatr. Nephrol.* – 2000. – V.15, №3/4. – P.290-301.

3. *Efectele fumatului pasiv la sugari și la copii mici*. Material informativ al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă. Chișinău, 2009. – 5 p. at: <http://www.sanepid.md/download/matZMcan2009.pdf>

4. *Factorii ce scad longevitatea vieții*. www.ms.md/public/policies/factori

5. Gluhovschi G., Trandafirescu V., Sabou I., Schiller A., Petrica L. *Ghid de nefrologie*, Editura Helicon, Timișoara, 1993. – p 198 - 203.

6. Kubota M., Suita S., Shono T., Satoh S., Nakano H. *Clinical characteristics and natural history of antenatally diagnosed fetal uropathy*. An analysis of 55 cases. *Fetal Diagn Ther*, 1996. Jul – Aug 11 (4) 275 - 85.

7. Mogoreanu Petru. *Boli reno-urinare ale copiilor în medicina primară contemporană* / Petru Mogoreanu. – Chișinău 2003.- 265 p.

8. Rusnac Tudor. *Maladiile nefro-urinare la copil*. / Sub Redacția Lui Tudor Rusnac; Univ. De Stat De Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”. – Ch.: S.N., 2001 (F.E.P. „Tipografia Centrală”). – 280 p.

9. Sangohi K.P., Merchant R.H., Gondhalekar A. et al. *Antenatal diagnosis of congenital renal malformations using ultrasound*. *J Trop Pediatr*, 1998. Aug 44 (4) 235 - 40.

10. Бадалян Л.О., Таболин В.А., Велтищев Ю.Е. *Наследственные болезни у детей*. Москва, 1971. – 158 с.

11. Папаян А.В., Стяжкина И.С. *Неонатальная нефрология*. Руководство. – СПб: Питер, 2002. – 448с. – (Серия «Спутник врача»)

12. Паунова С.С., Петричук С.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Серова Г.А., Донин И.М. *Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы* // *Педиатрия*. – 2008. – № 3. – С. 34-37.

13. Серова Г.А., Паунова С.С., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Донин И.М. *Интерлейкины при инфекции мочевой системы у детей раннего возраста* // *Вопросы современной педиатрии*. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 530.

14. Эрман М. В. *Нефрология детского возраста в схемах и таблицах*. Справочное руководство. – СПб: «Специальная литература», 1997. – 414 с.

Iurie Dondiuc
**ASIGURAREA POPULAȚIEI REPUBLICII MOLDOVA
CU CADRE DE MEDICI OBSTETRICIENI-GINECOLOGI**
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică-Ginecologie FECMF (Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)*

SUMMARY

**ENSURING THE POPULATION OF REPUBLIC OF MOLDOVA
WITH SPECIALIZED OBSTETRICS AND GYNECOLOGY DOCTORS**

Key words: Ensuring access to healthcare, obstetrician - gynecologists, decreasing number of specialists.

Introduction: Medical staff represent the main component in providing medical services.

The goal of the study: Evaluating the ensuring of population with medical staff of obstetrician-gynecologists in the Republic of Moldova.

Materials and methods: The research had analyzed the density of available obstetrician - gynecologists in the country, between 1998 – 2014. The data was collected from the National Centre for Health Management of the Ministry of Health, from the National Bureau of Statistics, and from all the public medical and sanitary institutions of Republic of Moldova, during 2013 – 2014.

Results: In the period of time being studied, the number of obstetrician - gynecologist specialists has substantially diminished - with 40% (1050 of such specialists in 1998 and 634 in 2014), accordingly if counted per 10 000 population number there has been registered a decreasing from 2,4 to 1,8 specialist. The majority of obstetricians - gynecologist specialists, nearly 68%, work in Chisinau and Balticity and only 32% in the Republic's districts.

In many districts, the warranted access to obstetrician - gynecologists doesn't overrun a coefficient of 0,5 – 0,7 (varying the coefficient combining 0,5 – 2,6) doctors to 10 000 of population.

Conclusions: The study shows that starting with 1998 the number of obstetrician - gynecologists has been decreasing alarmingly to nearly 0,4 – 0,7 specialists to 10 000 population. Likewise, the average age of the doctors had increased, while the rate of the young specialists is very low. The development of the studied situation, reflecting upon the whole country, is questionable and dubious for the next 10 years.

РЕЗЮМЕ

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ВРАЧАМИ АКУШЕР-ГИНЕКОЛОГАМИ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

Ключевые слова: Обеспечение медицинскими кадрами, врачи акушеры-гинекологи, недостаточность специалистов.

Введение: Кадры являются решающим фактором в процессе оказания медицинских услуг.

Цель исследования: Анализ обеспечения врачами акушерами-гинекологами населения Республики Молдова.

Материалы и методы: В исследовании проанализировано обеспечение врачами акушер-гинекологами на протяжении 1998-2014 годов. Данные были получены из Национального Центра менеджмента в здравоохранении, Национального бюро статистики Республики Молдова, лечебных учреждений республики.

Результаты: В течении исследуемого периода констатируется снижение на 40% числа врачей акушеров-гинекологов (1050 специалистов в 1998 году и 634 в 2014). Так же было отмечено снижение обеспеченности врачами акушерами-гинекологами с 2,4 до 1,8 на 10000 населения. Большинство врачей акушеров-гинекологов (68%) работает в муниципиях Кишинэу и Бэлць, и только 30% на остальной территории республики. Во многих районах обеспечение специалистами не превышает 0,5-0,7 врачей акушеров-гинекологов на 10000 населения с вариацией коэффициента совместительства от 0,5 до 2,6.

Выводы: Исследование показало, что, начиная с 1998 года обеспечение специалистами населения существенно уменьшилось. Прогнозируя сложившуюся ситуацию, можно достаточно уверенно утверждать, что в последующие 10 лет возникнут серьезные проблемы в оказании медицинской помощи населению.

Увеличился средний возраст специалистов, в то же время значительно снизился процент молодых специалистов.

Introducere. Calitatea serviciilor medicale prestate depinde de caracterul adecvat al formelor de organizare, starea bazei tehnico-materiale a sistemului de sănătate, dar și de existența personalului calificat. În acest context, o importanță majoră pentru sistemul sănătății o are determinarea cantității și capacității cadrelor medicale disponibile.

Scopul lucrării. Evaluarea asigurării cu cadre de medici obstetricieni-ginecologi a populației Republicii Moldova.

Materiale și metode. În cadrul studiului a fost analizată asigurarea cu medici a populației Republicii Moldova pe parcursul anilor 1998 - 2014. Datele au fost colectate și analizate în baza anuarelor statistice ale Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății, Biroului Național de Statistică pentru perioada 1998 - 2014 și a datelor colectate nemijlocit de către autor din instituțiile medico-sanitare publice din toate teritoriile administrative ale republicii pe parcursul anilor 2013 - 2014.

Arsenalul parametrilor statistici utilizați a inclus:

- Indicatorii relativi ai incidenței manifestării valorilor studiate (indicii intensivi) $P = m \cdot 100/n$
- Indicatorii extensivi de repartizare $P1 = m1 \cdot 100/n1$

- Erorile medii ale indicilor relativi $\pm \Delta = \sqrt{P(100-P)/n}$
- Coeficienții intensității relative $T = f^* 100/N$
- Mediile aritmetice și erorile lor $X = \sum Xi/n$
- t – criteriul Student $t = (X1 - X2) / \sqrt{\Delta 1^2 + \Delta 2^2}$

Datele obținute au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel la CP „Pentium - 4”.

Rezultate. În urma studiului s-a constatat faptul că numărul populației stabile din Republica Moldova, începând cu anul 1998 (anul din care evidența statistică la nivel național se efectuează fără luarea în calcul a datelor raioanelor din stânga Nistrului și municipiului Bender) s-a redus cu 97 980 de locuitori sau 2,7% (3655614 locuitori în anul 1998 și 3557634 locuitori în anul 2014). Pe parcursul acestei perioade de timp, numărul de medici în RM (inclusiv din instituțiile departamentale și private) s-a redus cu 4551, sau cu 26% (17431 în anul 1998 și 12880 în anul 2014), iar asigurarea cu medici, respectiv, de la 40,5 la 36,2 la 10 000 locuitori. Tot în această perioadă numărul medicilor obstetricieni-ginecologi s-a micșorat cu 40% (1050 medici obstetricieni-ginecologi în anul 1998; 634 în anul 2014) și asigurarea cu medici obstetricieni-ginecologi la 10000 populație s-a redus respectiv de la 2,4 la 1,8 (tab. 1).

Tabelul 1.

Dinamica numărului de medici în RM și gradul de asigurare al populației cu ei pe unele specialități

	1998		1999		2000		2005		2010		2014	
	abs	la 10000	abs	la 10000	abs	la 10000	abs	la 10000	abs	la 10000	abs	la 10000
Total medici	17431	40,5	15708	36,7	15175	35,6	12577	35,0	12780	35,9	12880	36,2
Medici obstetricieni ginecologi	1050	2,4	1015	2,4	944	2,2	670	1,9	640	1,8	634	1,8
Medici de profil chirurgical	2118	4,9	2081	4,8	2049	4,8	1781	5,0	1825	5,1	1879	5,3
Medici de profil terapeutic	4395	10,2	4843	11,3	4866	11,4	4450	12,4	2426	6,8	2371	6,7

(sursa: Centrul Național de Management în Sănătate)

O situație asemănătoare se constată și la categoria medicilor de profil terapeutic, unde numărul lor a diminuat cu 46% (4395 medici în anul 1998 și 2371 în anul 2014), iar asigurarea la 10 000 locuitori s-a redus de la 10,2 la 6,7.

În același timp, în categoria medicilor de profil chirurgical pe parcursul acestei perioade de timp asigurarea populației este în ascensiune – de la 4,9 în anul 1998 până la 5,3 în anul 2014.

În cadrul instituțiilor Ministerului Sănătății diminuarea personalului a fost mai semnificativă – de 5778 medici sau 36% (16173 în anul 1998 și 10395 în anul 2014), asigurarea populației la 10 000 locuitori fiind de 29,2 medici.

Cadrelor de medici obstetricieni-ginecologi s-au redus și mai mult – cu 44%, asigurarea populației cu această categorie de medici fiind de 1,5 la 10 000 locuitori (989 medici în anul 1988 și 550 în anul 2014) (fig. 1, 2).

În Republica Moldova, către anul 2014 circa 58% de populație domicilia în localitățile rurale, pe când majoritatea medicilor obstetricieni-ginecologi (circa 68%) activa preponderent în municipiile Chișinău și Bălți (municipiul Chișinău – 147 persoane, municipiul Bălți – 35 persoane, instituții republicane – 147 persoane, alte ministere – 84 persoane, iar în raioanele republicii munceau 203 specialiști, sau 32%).

Asigurarea populației cu medici obstetricieni-ginecologi în municipii constituie în prezent 2,1 speci-

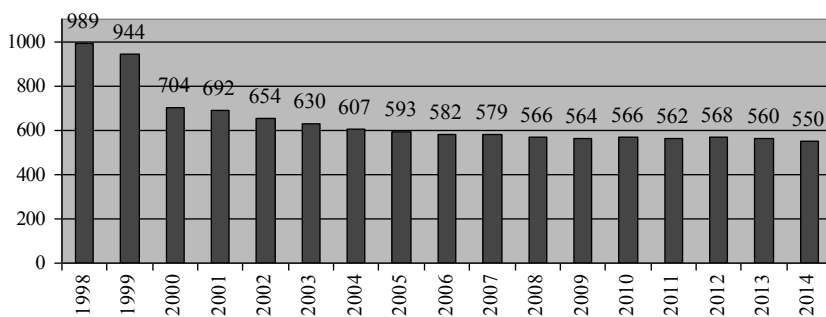


Fig. 1. Dinamica numărului de medici obstetricieni-ginecologi din cadrul sistemului Ministerului Sănătății

Fig. 2. Dinamica asigurării cu medici obstetricieni-ginecologi a populației la 10 000 locuitori

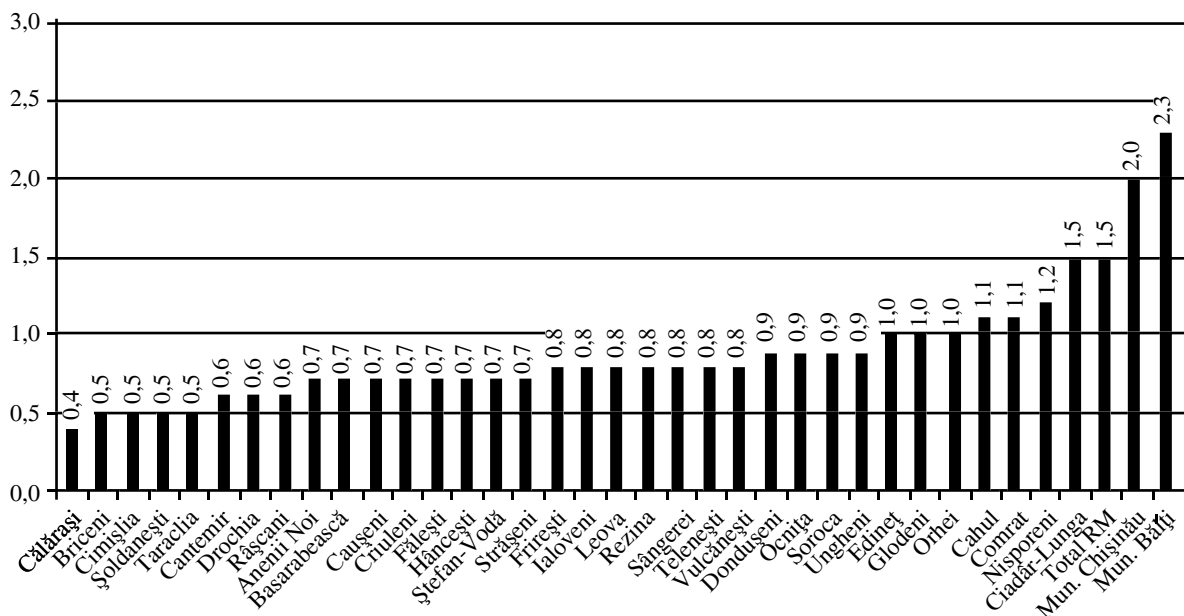
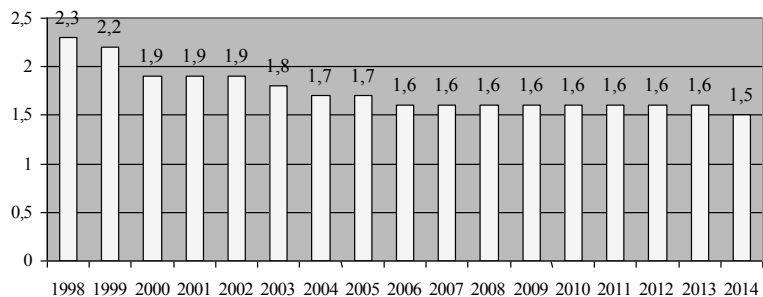


Fig. 3. Gradul de asigurare a populației cu medici obstetricieni-ginecologi la 10 000 locuitori în teritoriile administrative ale Moldovei în anul 2014

aliști la 10 000 locuitori, iar în raioane - 0,8 specialişti la 10 000 locuitori. Media pe republică este de 1,8 specialişti la 10 000 locuitori, media în sistemul Ministerului Sănătății – de 1,5 specialişti la 10 000 locuitori.

O parte mai mare de medici specialişti sunt concentrați în instituțiile republicane, unde coeficientul cumulării este de 0,7. Totodată, în mai multe teritorii administrative asigurarea cu medici obstetricieni-ginecologi nu depășește 0,5 – 0,7 la 10 000 locuitori, cu un coeficient de cumulare ce variază de la 1,5 la 3,3 (Călărași, Briceni, Cimișlia, Șoldănești, Taraclia, Cantemir, Drochia, Râșcani, Anenii Noi, Basarabeas-

ca, Căușeni, Criuleni, Fălești, Hâncești, Ștefan-Vodă, Strășeni) (fig. 3).

Se observă o diferență în asigurarea cu cadre pe regiunile de dezvoltare ale țării. Astfel, în anul 2014 în RDD «Nord» asigurarea la 10 000 locuitori a fost de 1,0, în RDD «Centru» de 0,8 iar în RDD «Sud» de 0,7; UTA Găgăuzia de 1,2, pe când în municipiile Chișinău era de 2,0 și Bălți de 2,3 (fig. 4).

Conform surselor literaturii de specialitate, în anul 2010 asigurarea cu medici obstetricieni-ginecologi la 10 000 locuitori în Federația Rusă era de 5,1, în SUA de 2,6, iar în Canada de 2,9.

Evaluarea specialiștilor pe criteriul de vârstă a

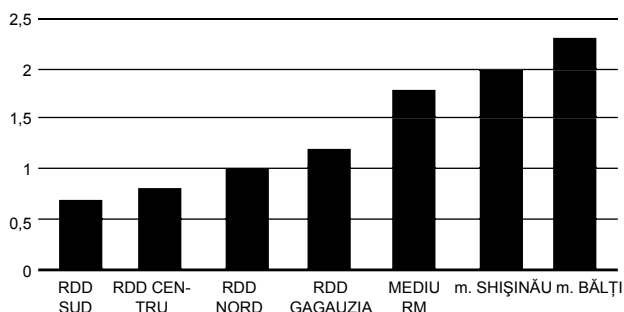


Fig. 4. Asigurarea cu medici obstetricieni-ginecologi pe regiunile de dezvoltare ale RM

arătat că vârsta medie a specialiștilor din RDD Nord este de $55,7 \pm 1,2$ ani, din RDD Centru de $54,7 \pm 1,1$, RDD Sud de $54,4 \pm 1,6$ și din RDD UTA Găgăuzia de $48,4 \pm 3,8$. Pentru municipiul Bălți acest indicator a fost de $54 \pm 1,1$, pentru maternitățile din Chișinău de $49,9 \pm 1,6$, Institutul Mamei și Copilului de $47,2 \pm 1,8$.

În 2 teritorii administrative vârsta medie a specialiștilor depășește 60 de ani (Nisporeni $67,5 \pm 1,2$ ani, Rezina $64,5 \pm 1,1$ ani), în 4 raioane este circa 60 de ani (Ocnîța $59,1 \pm 1,2$ ani, Dondușeni $59,2 \pm 1,2$ ani, Briceni $59,8 \pm 1,2$ ani, Cimișlia $59,0 \pm 1,6$ ani) și numai în 3 raioane vârsta medie este mai mică de 50 de ani (Criuleni $43,3 \pm 1,0$ ani, Comrat $43,3 \pm 3,7$ ani și Vulcănești $45 \pm 3,8$ ani).

Conform datelor statistice, la începutul anului 2015 populația orașului Chișinău a fost de 678 200

locuitori, a metropolei Chișinău (inclusiv satele, comunele, orașele din municipiul Chișinău) – de 809 600 locuitori (sursa: www.wikipwdie.org). Populația pe sectoarele municipiului Chișinău este următoarea: sectorul Botanica – 220 000 locuitori, sectorul Buiucani – 160 000 locuitori, Râșcani – 139 800 locuitori, Ciocana – 119 100 locuitori, Centru – 94800 locuitori.

Asigurarea populației cu medici obstetricieni-ginecologi, cu specialiști din instituțiile publice, asistența medicală primară, cărora le revine responsabilitatea și efortul principal în prestarea serviciilor specializate de ambulator ai cetățenilor din orașul Chișinău, la începutul anului 2015 este descrisă în tabelul 2 și figura 5.

Cel mai înalt grad al asigurării populației cu medici obstetricieni-ginecologi se înregistrează în sectorul Râșcani, unde acesta constituie 1,6 medici specialiști la 10 000 locuitori, iar cel mai mic coeficient se înregistrează în sectorul Botanica -0,5 medici specialiști la 10 000 locuitori. În sectorul Centru gradul de asigurare al populației constituie 1,3 medici, în sectorul Buiucani – de 0,8, iar în sectorul Ciocana de 1,0 medici specialiști la 10 000 locuitori. La nivelul orașului Chișinău, cu excepția localităților din municipiu, la începutul anului 2015, coeficientul asigurării cu medici obstetricieni-ginecologi, din sectorul asistenței medicale primare constituie 1,0 medici la 10 000 locuitori.

Tabelul 2.

Intervalul de vârstă al medicilor obstetricieni-ginecologi din Asociațiile Medicale Teritoriale din municipiul Chișinău

Instituția	Medici obstetricieni-ginecologi cu vârsta cuprinsă										Total angajați
	Până la 30 ani		între 30 - 40 ani		între 40 - 50 ani		între 50 - 60 ani		Mai mult de 60 ani		
	nr. Angajați	ponderea (%)	nr. Angajați	ponderea (%)	nr. Angajați	ponderea (%)	nr. Angajați	ponderea (%)	nr. Angajați	ponderea (%)	
AMT Botanica	0		0		3	27,27	4	36,36	4	36,36	11
AMT Buiucani	0		3	23,08	0		0		10	76,92	13
AMT Centru	0		1	8,33	3	25,00	3	25,00	5	41,67	12
AMT Ciocana	0		2	18,18	7	63,64	2	18,18	0		11
AMT Râșcani	0		0		11	52,38	5	23,81	5	23,81	21
Total	0	0	6	8,82	24	35,29	14	20,59	24	35,29	68

În cadrul asistenței medicale primare în instituțiile publice din sistemul Ministerului Sănătății din municipiul Chișinău, în cele 5 Asociații Medicale Teritoriale activează 68 de medici obstetricieni-ginecologi, dintre care 61 (90%) femei și 7 (10%) bărbați. Vârsta medie a acestor specialiști este de $52,2 \pm 1,2$ ani. Cea mai mare vârstă se atestă în AMT Botanica – de $56,2 \pm 0,9$ ani, cea mai mică în AMT Ciocana – de $46,5 \pm 0,8$ ani. În cadrul celorlalte trei Asociații Medicale Teritoriale vârsta medie a medicilor este de

asemenea, peste 50 de ani și se află în câmpul muncii specialiști care au atins sau se află în pragul vârstei de 70 de ani (AMT Buiucani $50,4 \pm 1,7$ ani, AMT Râșcani $52,3 \pm 1,3$ ani, AMT Centru $55,5 \pm 1,3$ ani). Ponderea medicilor obstetricieni-ginecologi cu vârsta între 30 și 40 ani în AMT din Chișinău constituie 8,8% din numărul total de specialiști.

Concluzii. Studiul efectuat demonstrează că, începând cu anul 1998, în Republica Moldova s-a înregistrat o reducere vertiginosă a specialităților de

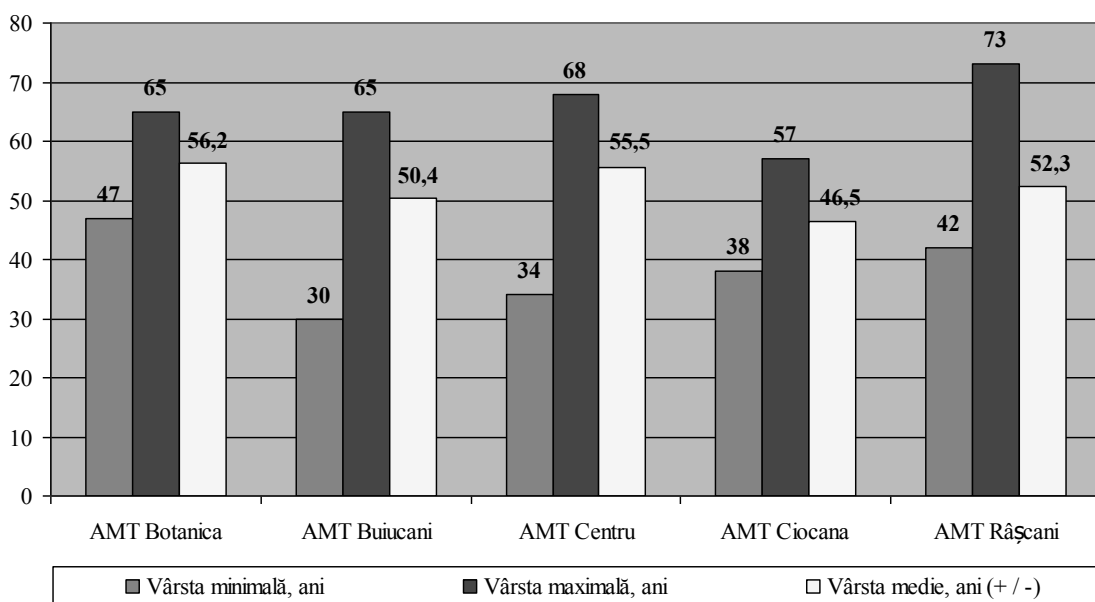


Fig. 5. Intervalul de vîrstă a medicilor obstetricieni-ginecologi din Asociațiile Medicale Teritoriale din municipiul Chișinău

medici obstetricieni-ginecologi, atingând în unele teritorii cote alarmante de 0,4 - 0,7 medici la 10 000 locuitori, cu un coeficient foarte înalt de cumulare, de la 1,5 la 2,6. Aceste date indică existența unui deficit de personal, precum și supraîncărcarea celui existent. Vârsta medie a specialiștilor este destul de înaintată, ponderea cadrelor tinere este prea mică. Situația este tensionată în raioanele republicii, mai vulnerabilă fiind în acele teritorii unde unui medic îi revin 20 000 de locuitori (16 din cele 35 raioane). Această situație poate fi explicată, în primul rând, din perspectiva decalajului de motivație materială, socială, efortului și condițiilor de muncă ale medicilor dintre localitățile urbane și cele rurale. Reducerea evidentă a numărului de medici obstetricieni-ginecologi, dar și a celor de profil terapeutic, va influența negativ menținerea sănătății femeilor de vîrstă reproductivă și a unei maternități sigure.

Este neuniformă asigurarea cu cadre în diferite teritorii administrative, diferențele între unele dintre ele variind de 2 și chiar de 3 ori la același număr de locuitori. Provocarea pentru următoarea perioadă este depășirea acestei asimetrie, pentru a asigura accesibilitatea egală a populației la serviciile specializate și calitatea bună a asistenței medicale.

Situația nu este satisfăcătoare nici în municipiul Chișinău, unde asigurarea cu cadre de medici obstetricieni-ginecologi în instituțiile publice din sectorul medical primar, căruia îi revine responsabilitatea și impactul principal în asistența medicală a populației, este de numai 1,0 medici la 10 000 locuitori, conform estimărilor efectuate în prezentul studiu. Un factor agravant este vârsta înaintată a specialiștilor ($52,1 \pm 1,2$ ani), îndeosebi în AMT Botanica ($56,2 \pm 0,9$ ani). Dacă nu se iau măsuri de ameliorare a situației existente,

în următorii 5 - 7 ani, vor apărea dificultăți majore în prestarea serviciilor specializate de ambulatoriu populației urbei.

Proгноza la nivel de țară pentru următorul deceniu, având în vedere numărul redus de cadre de medici obstetricieni-ginecologi, majoritatea specialiștilor fiind la etapa pre-și cea pensionară, este destul de incertă și rezervată. Reducerea în continuare a asigurării populației cu acești specialiști poate avea consecințe negative pentru populație privind calitatea serviciilor medicale prestate și indicatorii de bază, inclusiv mortalitatea maternă și perinatală.

Cauzele fenomenului de reducere a numărului de cadre medicale din Republica Moldova sunt multiple și au fost reflectate în unele studii autohtone ce conțin recomandări concrete care, spre regret, nu pot fi realizate la etapa actuală, date fiind posibilitățile economico-financiare modeste ale țării. Cu toate acestea, nu se exclude necesitatea întreprinderii unor măsuri urgente și efective, în scopul evitării unui colaps în asistența obstetrical-ginecologică a populației, mai ales în condițiile actuale, când un număr considerabil de medici de familie posedă cunoștințe insuficiente pentru asistența calificată a gravidelor la nivelul standardelor contemporane.

Una din posibilitățile de redresare a situației existente, pe termen lung, este, în opinia noastră, majorarea numărului de locuri în rezidențiat pentru pregătirea medicilor specialiști obstetricieni-ginecologi. Pe termen scurt și mediu, o soluție reală ar putea fi reorganizarea serviciului, în special în raioanele republicii, prin comasarea treptată a unor maternități în care se atestă un număr mic de nașteri unde specialiștii nu au efortul necesar de muncă, cu concentrarea nașterilor în instituții consolidate pentru un teritoriu

mai larg și o populație mai mare. Drept urmare, medicii specialiști din instituțiile unde maternitățile vor fi dizolvate vor putea activa în serviciul specializat de ambulatoriu pentru asistența medicală gravidelor și ginecopatelor din teritoriul respectiv. Concomitent, pentru planificarea, pregătirea și perfecționarea cadrelor medicale este necesară crearea în regiunile republicii a monitoringului multilateral și multidimensional de evoluție a cadrelor disponibile, atât de necesare pentru funcționarea optimală nu numai a serviciului de asistență mamei și copilului, dar și în întregime a domeniului sănătății.

Bibliografie

1. Cernețchi O. Formarea cadrelor – factor decisiv în asistența medicală acordată mamei și copilului. Buletin de perinatologie. 2008, Nr.4. pag. 22 – 24;

2. Шувалова М. П., Фролова О. Г., Волгина В. Д., Письменская Т. В. Кадровое обеспечение врачами акушерами-гинекологами в России и регионах. Материалы XIII Всероссийского научного форума Мать и дитя. Москва 2012, с. 461 – 462;

3. www.ms.gov.md Raport de referire la analiza fenomenului de migrație a populației din Republica Moldova, inclusiv a cadrelor medicale. Chișinău, 2011;

4. www.cnms Rapoarte - Anuar Statistic Medical. Sănătatea publică în Moldova, 2014;

5. www.cnms.md Rapoarte - Evoluția sistemului de sănătate din Republica Moldova în perioada guvernării coaliției proeuropene, anii 2009 – 2014;

6. www.cnms.md Observatorul Național „Resurse umane în Sănătate”;

7. Св. Никитина, Н.Желамски. Развитие кадрового потенциала систем здравоохранения, современная оценка ситуации и тенденции кадров, ресурсов.

© Tighineanu Olga

Tighineanu Olga

MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES AUX ENFANTS DANS LE CADRE DE LA CLASSIFICATION DE PARIS 2010

*L'Institut de la mère et de l'enfant. Département de gastroentérologie pédiatrique.
IMSP IMetE (directeur, docteur en médecine S. Gațcan)*

SUMMARY

INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN CHILDREN IN THE CONTEXT OF THE PARIS CLASSIFICATION, 2010

Key words: Crohn's disease, ulcerative colitis, Paris classification, 2010, children.

Background. *Diagnosis of inflammatory bowel diseases (IBD), including subtypes of ulcerative colitis, Crohn's disease and unspecified colitis remains uncertain, but according to several international guidelines diagnosis is based on clinical manifestations, endoscopic examination and histologic evaluation of bowel mucosa. The onset and evolution of inflammatory bowel diseases in children are highlighted by several atypical phenotypes, thus the Paris classification, 2010 clearly defines the subtypes of inflammatory bowel disease, pointing out the diagnosis shortcomings ensuring correct diagnosis, phenotypic evolution, but also prognosis which allows a personalized and rational therapeutic conduct.*

Purpose. *To evaluate the evolutionary phenotypic features of inflammatory bowel diseases, Crohn's disease and ulcerative colitis in children in the Republic of Moldova in comparison with other European centers, in the context of the Paris classification, 2010.*

Material and methods. *The research was based on a prospective study, which included all patients hospitalized in the Department of Gastroenterology, PMSI Mother and Child Institute, during 2010 and 2014, with the diagnosis of UC or CD, established as a result of history taking, clinical examination, laboratory tests, endoscopic and histological examination, stratified according to the Paris classification, 2010.*

Results. *There were included 51 children with inflammatory bowel diseases in our study. Of them, 45 (88.23%) with ulcerative colitis and 6 (11.76%) with Crohn's disease, aged between 4 months and 17 years. Patients with Crohn's disease, by criterion A (age), 4 (66.67%) children were included in criterion A1a and 2 (33.34%) children in criterion A1b, data similar to other European centers, being predominant in children older than 10 years. Colonic location was estimated in 66.67% (4/6) (L2), while ileocolonic location in 33.34% (2/6), as other regions without a certain location dominant as a whole. Crohn's*

disease pattern in all national children is non-stenosing and non-penetrating (B1), being characterized by lack of perineal damage. Stature-weight retardation accounted for 83.34% of cases. Children with ulcerative colitis in the Republic of Moldova are characterized by the same process extension, pancolitis being the most common (E4 - proximal to the hepatic flexure) in 64.45% of cases, left colitis (E2 - distal to the splenic flexure) in 24.39% of cases, and extensive colitis (E3 - distal to the hepatic flexure) 8.9% of cases, and finally proctitis (E1) in 4.45% of cases. The severity rate assessed according to pediatric activity index (PUCAI) was estimated in 82.3% of cases.

Conclusions. According to the Paris classification, 2010, Crohn's disease, in children in the Republic of Moldova, is characterized by criteria similar to other European centers, such as age (A1a, A1b), location (L), retardation (G), but it is marked by a non-stenosing and non-penetrating (B1) pattern, as well as cases of ulcerative colitis do not diverge from other European centers, localization criterion (E), while the severity of the disease is noticeable especially in national children.

REZUMAT

BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE LA COPII ÎN CONTEXTUL CLASIFICĂRII PARIS, 2010

Key words: boala Crohn, colita ulceroasă, clasificarea Paris, 2010, copii

Background. Diagnosticul bolilor inflamatorii intestinale (BII), ce include subtipurile colita ulceroasă, boala Crohn și colita neprecizată, rămîne a fi incert, însă conform mai multor ghiduri internaționale diagnosticul este bazat pe manifestările clinice, examenul endoscopic și evaluarea histologică a mucoasei intestinului. Debutul și evoluția bolilor inflamatorii intestinale la copiii și adolescenți se evidențiază prin mai multe fenotipuri atipice, astfel clasificarea Paris, 2010 definește în mod cert subtipurile de boală inflamatorie intestinală, evidențiază lacunele de diagnostic asigurînd stabilirea unui diagnostic corect, evoluția fenotipică, dar și pronosticul, ceea ce permite o conduită terapeutică personalizată rațional.

Scopul. Evaluarea particularităților fenotipice evolutive ale maladiilor inflamatorii intestinale, boala Crohn și colita ulceroasă, a copiilor din Republica Moldova în comparație cu alte centre europene, în contextul clasificării Paris, 2010.

Material and methods. Cercetarea a fost fundamentată pe un studiu prospectiv, ce-a inclus toți pacienții internați în secția gastroenterologie a IMSP Institutul Mamei și Copilului în perioada 2010–2014, cu diagnosticul de CU sau BC, stabilit în rezultatul anamnezei, examenului clinic, testelor de laborator, examenului endoscopic și histologic și stratificați conform clasificării Paris, 2010.

Results. În studiul nostru au fost incluși 51 copii cu maladii inflamatorii intestinale, dintre care 45 (88,23%) cu colită ulceroasă și 6 (11,76%) cu boala Crohn, cu vârsta cuprinsă între 4 luni și 17 ani. Pacienții cu boala Crohn, după criteriul A (vârsta), 4 (66,67%) copii s-au inclus în criteriul A1a și 2 (33,34%) copii în criteriul A1b, date similare cu alte centre europene, predominînd copiii mai mari de 10 ani. În 66,67% (4/6) s-a estimat localizare colonică (L2) și în 33,34% (2/6) iliocolonică, la fel altor regiuni, fără o anumită dominantă de localizare per ansamblu. Patternul bolii Crohn la toți copiii naționali este non-stenozant, non-penetrant (B1) și se caracterizează prin lipsa afectării perianale, iar retardul staturo-ponderal a fost prezent în 83,34% cazuri. Copiii cu colită ulceroasă, din Republica Moldova, se caracterizează prin aceeași extindere a procesului, cel mai frecvent evidențindu-se pancolita (E4 – proximal de flexura hepatică) în 64,45% cazuri, urmează colita de stînga (E2 – distal de flexura splenică) în 24,39% cazuri, apoi colita extensivă (E3 – distal de flexura hepatică) 8,9% cazuri și la final proctita (E1) cu 4,45% cazuri. Gradul de severitate evaluat conform indicelui pediatric de activitate (PUCAI), a fost estimat în 82,3% cazuri.

Conclusions. La copiii din Republica Moldova, conform clasificării Paris, 2010, boala Crohn, se remarcă prin criterii similare altor centre europene, cum ar fi vârsta (A1a, A1b), localizarea (L), retardul (G), dar se evidențiază prin patternul non-stenozant, non-penetrant (B1), la fel și cazurile de colita ulceroasă nu prezintă divergențe între alte centre europene, la criteriul localizare (E), pe cînd severitatea maladiei este remarcată, în special la copiii naționali.

Le diagnostic des maladies inflammatoires de l'intestin (MII), qui comprend les sous-types comme la colite ulcéreuse (CU), la maladie Crohn (MC) et la colite indéterminée, reste incertain mais qui impose obligatoirement l'exclusion de la colite infectieuse, allergique ou des troubles de l'immunodéficience primaire avec des manifestations cliniques similaires. D'après plusieurs guides internationaux le diagnostic est basé sur les manifestations cliniques, l'examen endoscopique et l'évaluation histologique de la muqueuse intestinale.

Le début et l'évolution des maladies inflammatoires de l'intestin aux enfants et aux ados se met-

tent en évidence par plusieurs phénotypes atypiques soulignant des lacunes dans la détermination du diagnostic précoce, de la forme clinique, endoscopique, et puis de la conduite thérapeutique opportune et rationnelle.

La classification du Paris, 2010, a été une étape importante dans la standardisation des définitions et dans la classification des maladies inflammatoires de l'intestin aux enfants. En suivant les critères Porto de 2005, cette révision implique une thèse basée sur des preuves pour faciliter le diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin et pour permettre aux cliniciens de diagnostiquer l'évolution phénotypique. Les

nouveaux critères de la classification de Paris 2010 soulignent les sous-types de maladie inflammatoire intestinale, les lacunes dans le diagnostique assurant la détermination d'un diagnostique correct, l'évolution phénotypique, le pronostique ce qui monte à une conduite thérapeutique rationnellement personnalisée.

Les recherches épidémiologiques récentes suggèrent la croissance de l'incidence et de la prévalence des maladies inflammatoires intestinales, 25% des cas étant signalés dans l'enfance ou dans l'adolescence, car les études dans cette direction sont minimales. Conformément à un rapport des Etats-Unis les taxes de l'hospitalisation pour les enfants avec la maladie Crohn ont augmentées suffisamment de 81 mln. dollars en 1997 à 143 mln. dollars en 2009 [7].

L'évolution des maladies inflammatoires intestinales est très variable, avec une grande diversité dans le phénotype de la colite ulcéreuse et de la maladie Crohn [1]. Cette diversité est déterminée chez les adultes par l'hétérogénéité clinique, par les différences de lieu, l'évolution. Mais les recherches précédentes ont rapporté même des différences dans le début des maladies inflammatoires intestinales entre la population pédiatrique et les adultes, même si la classification de Montréal 2005 n'a pas été prévue pour la population pédiatrique. Donc, la classification de Paris 2010 est une nouvelle recommandation basée sur des preuves scientifiques, étant abordée comme une modification des critères de Montréal de 2005 en touchant et la population pédiatrique [2]. Ce nouveau système de classification a été appliqué seulement dans quelques études de la population.

L'incidence pédiatrique des maladies inflammatoires intestinales est dans une croissance continue, quelques recherches remarquent la prédominance de la maladie Crohn, des autres de la colite ulcéreuse, en spécial dans l'Europe de Nord. Ainsi l'incidence pour la maladie Crohn a augmenté de 0 en 1977-1981 à $7,2/10^5$ en 2007-2011, mais pour la colite ulcéreuse de $0,7/10^5$ (1977-1981) à $5,2/10^5$ (2007-2011) [3], propres tant pour les pays développés que pour ceux en voie de développement [6]. En Irlande, en 2000-2010, l'impact des MII a avancé de $2,5/10^5$ à $5,6/10^5$ en 2010, avec une augmentation de l'incidence de la MC de 0,153 ($p = 0,04$), mais pour la CU de 0,175 ($p < 0,01$) [4]. En Ecosse, en 2003-2008, l'incidence de MC a été de $4,7/10^5$, et de la CU de $2,06/10^5$, si on compare les dates de 1990-1995, une augmentation significative de l'incidence, MII $4,45/10^5$ ($p < 0,0001$), MC $2,86/10^5$ ($p < 0,0001$) et CU $1,59/10^5$ ($p = 0,023$) [12]. A Stockholm, région du nord, entre 2002-2007, les MII n'ont pas connu une grande augmentation, étant de $12,8/10^5$ (2007), une faible augmentation de 3,2% ($p = 0,54$), CU $2,8/10^5$ (2007), une tendance d'augmentation de 58,4% ($p < 0,01$) et l'incidence de la MC a été de $9,2/10^5$. Même si cette tendance d'augmentation n'a pas été assez significative au nord

du Stockholm en 2002-2007, en comparant avec les études de 1990-2001, le taux de l'incidence des MII a clairement augmenté. En Danemark de l'Est on a senti une incidence similaire de la CU et de la MC [5]. La moyenne annuelle de l'incidence pour la période 2007-2009 a été de $6,4/10^5$ pour les MII, et de $3,2/10^5$ BC et $3,1/10^5$ pour CU. Le rapport le plus récemment réalisé en Europe de Sud, en Espagne, a été une étude rétrospective pédiatrique pour 1996-2009, Martinde-Carpi et d'autres ont signalé une croissance des MII de $0,97/10^5$ à $2,8/10^5$. Cette croissance a été plus évidente pour MC (de $0,53 - 1,7/10^5$), même si la CU a augmenté de $0,39 - 0,88/10^5$ [8]. Une étude récente dans l'Europe de l'Est, en Sloveenie de Nord-Est, a marqué une incidence moyenne annuelle de $7,6/10^5$ pour MII, et de $4,6/10^5$ pour MC et de $2,8/10^5$ pour CU. En 2002-2009, l'incidence a augmenté pour MII $5,7/10^5$, MC $3,9/10^5$ et CU de $1,8/10^5$ ainsi que, $8,9/10^5$, $5,0/10^5$ et $3,4/10^5$ pendant 2008-2010.

On atteste des dates similaires en Hongrie, d'après le Registre pédiatrique pour MII, en 2007-2009, l'incidence moyenne annuelle a été de $7,48/10^5$ (MII), $4,72/10^5$ (MC) și $2,32/10^5$ (CU) [9]. Ainsi, on peut conclure que dans l'Europe de l'Est l'incidence des MII parmi la population pédiatrique est considérablement plus haute que dans l'Europe de l'Ouest, donc une incidence pédiatrique en croissance a été attestée au nord et au sud de l'Europe, aussi bien dans l'Europe de l'Est.

Cette croissance de l'incidence pourra être expliquée par le rajeunissement du début des MII, mais un argument fort de cette hypothèse sera l'hierarchisation de l'incidence par groupes d'âge (0-5 ans, 6-10 ans et 11-15 ans). Henderson et autres (2012) ont comparé l'incidence entre deux périodes (1990-1995 et 2003-2008) et ils ont constaté qu'il n'existe aucune croissance significative de l'incidence dans un lot de patients: lot 0-5 ans (de $0,9/10^5$ à $1,5/10^5$, $p = 0,292$), le groupe de 6-10 ans (de $4,3/10^5$ à $7,4/10^5$, $p = 0,039$) et 11-15 ans (de $7,8/10^5$ à $11,8/10^5$, $p = 0,052$). Une autre recherche, en Californie, pendant 1996-1999, 2000-2002 et 2003-2006, propose des résultats toujours en croissance de la CU pour le groupe de 10-14 ans, mais un peu moins croissants pour ceux de 15-17 ans [11]. Chouraki et autres (2011) ont divisé les patients en deux groupes d'âge (0-9 ans et 10-19 ans), et de même, pendant 1988-1990 et 2006-2007, ils ont remarqué une croissance plus évidente parmi les enfants plus âgés et une croissance faible pour les enfants petits [6]. Contrairement à ceux-ci, Jakobsen et autres n'ont pas saisi une telle différence pour une période de 12 ans (1998-2009).

La classification de Montréal des MII a plusieurs points faibles en ce qui concerne la classification des patients pédiatriques. Les particularités phénotypiques évolutives de la maladie (la localisation, l'activité clinique a temps, le retard de croissance


statur pondérale) ne sont pas suffisamment abordées dans la classification de Montréal. Pour faciliter la recherche pédiatrique de MII et pour fonder des critères internationaux pour la définition phénotypique, un group d'experts dans le domaine de la pédiatrie, spécialisés en maladies inflammatoires intestinales, ont élaboré des recommandations basées sur des preuves concrètes en vue de modifier les critères de Montréal.

L'âge du début influence le phénotype tant dans le cadre de la maladie Crohn que dans la colite ulcéreuse. Les modifications de la classification de Montréal, vis-à-vis de la maladie Crohn (tableau 1), comprennent :

l'âge A1a (0-<10 ans), A1b (< 17 ans), A2 (17-40 ans) și A3 (> 40 ans); la localisation L4a (proximal de ligament Treitz) et L4b (distal de lig. Treitz); la présence et l'absence (G1 et G0), mais pour la colite ulcéreuse (tableau 20), l'activité clinique conformément à l'indice d'activité pédiatrique UC PUCAI (S0- sans gravité et S0-grave) et la localisation E4 (la pancolite - proximité de flexion hépatique). Ces modifications reflètent mieux les maladies inflammatoires intestinales aux enfants et elles portent le titre de: *la classification de Paris, 2010*.

Le tableau 1

La classification de la maladie Crohn, d'après la classification de Montréal, 2005 et de Paris, 2010

Critère	Classification de Montréal	Classification de Paris, 2010
Age	A1: < 17 ans A2: 17-40 ans A3: > 40 ans	A1a: 0 -< 10 ans A1b: < 17 ans A2: 17-40 ans A3: > 40 ans
Localisation	L1: iléal terminal/ limité à la cec L2: colon L3: ilio-colonique L4	L1: 1/3 distal de ileum/limité à la cec L2: colon L3: ilio-colonique L4a: proximal de lig. Treitz L4b: distal de lig. Treitz
Pattern	B1: non-stenosant, non-pénétrant B2: sténose B3: pénétrant p: lesion perianale	B1: non-stenosant, non-pénétrant B2: sténose B3: pénétrant B2: B3: sténose/ pénétrant simultanément/ consécutif p: lésion perianale
Retard		G0: sans retard G1: retard
	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> L1 L2 L3 L4a L4b </div> 	

L'objectif de l'étude. L'évaluation des particularités phénotypiques évolutives des maladies inflammatoires intestinales, La maladie Crohn et la colite ulcéreuse aux enfants de la République de Moldavie en comparaison avec autres centres européens dans le contexte de la classification de Paris, 2010.

Matériel et Méthodes. Pour déterminer les particularités phénotypiques évolutives de la maladie Crohn et de la colite ulcéreuse, la recherche a été fondée sur une étude prospective, qui comprend des patients hospitalisés dans la section de gastroentérologie de l'Institut de la Mère et de l'Enfant pendant 2010-2014, ayant le diagnostic de CU ou MC a la suite de l'anamnèse, de l'examen clinique, des testes de la-

boratoire, de l'examen endoscopique et histologique.

Cette étude a encadré 51 enfants avec des maladies inflammatoires intestinales, dont 45(88,23%) avec de la colite ulcéreuse et 6 (11,76) avec la maladie Crohn, ayant l'âge entre 4 mois et 17 ans, avec l'âge moyen de 72±23,93 mois, car l'âge du début a constitué 51±19,91 mois, et avec de lacunes dans le diagnostic précoce des enfants ayant cette maladie. La division par sexes des enfants a souligné la prévalence féminine dans le cadre de la CU avec 24 filles et 21 garçons, le *sex ratio* étant de 1,14, mais dans le cadre de la MC par une prévalence peu significative les garçons dominant avec 4 cas et 2 filles, le *sex ratio* étant de 2/1. Conformément au critère de résidence

La classification de la colite ulcéreuse, d'après la classification de Montréal, 2005 et de Paris, 2010

Critère	Classification de Montréal	Classification de Paris, 2010		
Localisation	E1: proctite – la diminution de l'inflammation au rectum (l'extension de l'inflammation distale de la jonction rectosigmoïdienne) E2: colite de gauche (colite). L'extension de l'inflammation distale de flexion lienale. E3: Colite étendue (pancolite). L'implication étendue du colon, l'extension de l'inflammation proximale de la flexion lienale.	E1: proctite E2: colite de gauche (distale de la flexion splénique) E3: étendue (distal de la flexion hépatique) E4: pancolite (proximal de la flexion hépatique)		
Gravité	S0: rémission S1: facile S2: modérée S3: grave	S0: rémission < 10 S1: facile 10 – 34 S2: Modérée 35 – 64 S3: Grave ≥ 65		
	E1 E2 E3 E4			

les enfants des lieux urbains dominant 30(38,82%) en comparaison avec 21(41,17) des enfants de la région rurale, des dates assez importantes pour mettre en lumière les facteurs étiologiques.

Résultats et Débats.

Les particularités cliniques évolutives des maladies inflammatoires intestinales sont dictées par l'entité nosologique, l'âge du début, l'extension du processus et de l'activité. Dans notre étude on a examiné 51 enfants avec des maladies inflammatoires intestinales, dont 45(88,23%) avec de la colite ulcéreuse et 6 (11,76) avec la maladie Crohn, ayant l'âge entre 4 mois et 17 ans. Si on le compare avec d'autres centres européens, la République de Moldavie se situe sur la dernière place d'après le nombre des cas de la maladie Crohn (6 cas), mais en ce qui tient de la colite ulcéreuse sur la troisième place, après le registre Eurokids, l'Hongrie, étant suivie par la Slovaquie du Nord-est, le Stockholm du Nord, l'Irlande.

Pendant la recherche on a identifié parmi les patients avec colite ulcéreuse 38 enfants (92,68%) qui manifestaient de la rectorragie, de la diarrhée 30 enfants (73,17%), le syndrome fébrile 10(24,39%) des cas, mais aux patients diagnostiqués avec de la maladie Crohn c'était la diarrhée 5(83,34%) enfants, le retard du poids 5(83,34%) enfants. Le mal au ventre a été caractéristique dans tous les deux cas, 27(65,85%) des cas pour les enfants accusant la colite ulcéreuse et 5(83,84%) des cas pour la maladie Crohn.

Conformément à la classification de Paris, 2010, les patients avec la maladie Crohn ont été divisés d'après le critère de l'âge (critère A), ainsi 4(66,67%) des enfants se sont retrouvés dans le critère A1a et 2(33,34%) enfants dans le critère A1b, en prévalent les enfants âgés de plus de 10 ans, dates similaires aux autres centres européens. On a estimé dans 66,67%(4/6) cas la localisation colonique(L2) et dans 33,34%(2/6) cas la localisation ilio-colonique, la même chose dans d'autres régions, en ensemble sans aucune dominante de localisation. Le Patron de la maladie Crohn aux enfants de notre pays est non-sténosant, non-pénétrant(B1) pour 100%des cas, de même on atteste le manque de l'affection perianale, mais en Hongrie, d'après le registre Eurokids, jusqu'au 12% des cas ont le pattern sténosant/pénétrant simultanée/consécutif (B2, B3), mais près de Stockholm et d'Irlande les patients avec la maladie Crohn comportent de l'affection perianale de 8% à 14,5%. Le retard statur pondéral a été présenté en Hongrie (6,6%), Irlande (23%) et en République de Moldavie (83,34%).

Si d'après la classification de Paris, 2010, les patients avec la maladie Crohn dans quelques pays européens se sont classés sur les dernières places, alors que les patients souffrant de la colite ulcéreuse de la République de Moldavie se placent parmi les premières, au nombre de 45 patients, d'après le registre européen Eurokids (578 cas) et en Hongrie (121cas). Si on parle de la localisation, les enfants avec colite ul-

Le tableau 3

La classification de Paris pour les patients avec la maladie Crohn dans quelques pays de l'Europe [9, 10]

	Eurokids	Hongrie	Stockholm de nord	Slovenie de nord-est	Irlande	Republique de Moldavie
	582	247	96	43	31	6
Age						
A1a	20% (244/1221)	11% (27/247)	-	-	26% (8/31)	33,34% (2/6)
A1b	80%	78% (197/247)	-	-	74% (23/31)	66,67% (4/6)
A2	-	9% (23/247)	-	-	-	-
Localisation						
L1	16%	13,4% (33/247)	8% (8/96)	20,9% (9/43)	19% (6/31)	-
L2	28% (159/582)	27,5% (68/247)	71% (68/96)	4,6% (2/43)	45% (14/31)	66,67% (4/6)
L3	53%	58,7% (145/247)	20% (19/96)	74,5% (32/43)	32% (10/31)	33,34% (2/6)
L4a	-	-	17% (16/96)	48,9% (21/43)	-	-
L4b	-	-	1% (1/96)	34,9% (15/43)	-	-
Patern						
B1	82% (959/1177)	12,1% (216/256)	95% (91/96)	86% (56/65)	90% (28/31)	100%
B2	12% (144/1177)	2,3% (31/256)	5% (5)	6% (4/65)	6% (2/31)	-
B3	5% (55/1177)	1,2% (6/256)	-	8% (5/65)	3% (1/31)	-
B2B3	2% (19/1177)	0,6% (3/256)	-	-	-	-
Affection perianale	9% (114/1207)	14,5% (37/247)	8% (8/96)	-	10% (3/31)	-
Retard						
G1	-	6,6% (16/244)	-	-	23% (4/31)	83,34% (5/6)

Le tableau 4

La classification de Paris, 2010, pour les patients avec la colite ulcéreuse dans quelques pays de l'Europe [9, 10]

	Eurokids	Hongrie	République de Moldavie	Slovénie de nord-est	Stockholm de nord	Irlande
	578	121	45	39	29	14
E1	5% (27/578)	5% (6/121)	4,45% (2/45)	5,2% (2/39)	11% (3/29)	14% (2/14)
E2	18% (104/578)	24,8% (30/121)	24,39% (10/45)	25,6% (10/39)	14% (4/29)	14% (2/14)
E3	9% (50/578)	13,2% (16/121)	8,9% (4/45)	7,7% (3/39)	4% (1/29)	7% (1/14)
E4	69% (397/578)	57% (69/121)	64,45% (29/41)	61,4% (24/39)	75% (21/29)	65% (9/14)
Gravité S1	-	18,6% (13/121)	82,3% (37/45)	-	-	43% (6/31)

cereuse de la République de Moldavie se caractérisent par le même déroulement du procès, le plus souvent on atteste la pancolite (E4-proximité de la flexion hépatique), c'est dans 64,45%cas, semblable à l'Irlande (65%), la Slovénie de nord-est (61,4%), le registre Eurokids (69%), puis la colite de gauche suit (E2-distal

de flexion splénique) avec 24,39% des cas, la même situation en Hongrie(24,8%), en Slovénie d nord-est (25,6%) puis la colite extensive (E3-distal de flexion hépatique) 8,9% des cas, aussi comme dans le registre Eurokids (9%), Slovénie de nord-est (7,7%), Irlande (7%0, et finalement la proctite (E1) avec 4,45% de

cas, en comparaison avec 5% du registre Eurokids, Hongrie (5%), Slovaquie de nord-est (5,2%).

Le degré de gravité a été évalué conformément à l'indice pédiatrique de l'activité (PUCAI), ainsi que de 6 centres européens inclus dans ce projet de recherche, 3 centres n'ont remarqué aucune activité de la colite ulcéreuse, et seulement la Hongrie, l'Irlande, la République de Moldavie ont envisagé une activité clinique de 18,6% à 82,3%.

Conclusion

1. Les particularités clinique-évolutives des maladies inflammatoires intestinales sont dictées par l'entité nosologique, l'âge du début, l'extension du processus et de l'activité.

2. D'après la classification de Paris, 2010, la maladie Crohn se manifeste aux enfants de la République de Moldavie par des critères similaires aux autres centres européens comme l'âge (A 1a, A 1b), la localisation (L), le retard (G), mais elle se remarque par des formes cliniques sans complications comme la sténose, la pénétration, ou autrement dit le pattern non-sténosant, non-pénétrant (B1).

3. Conformément à la classification de Paris, 2010 les cas de colite ulcéreuse, dans la République de Moldavie, ne présentent pas de divergences dans les autres centres européens en ce qui concerne le critère de la localisation (E), mais la gravité de la maladie est remarquée en spécial aux enfants de notre pays.

Bibliographie

1. A. Levine, "Pediatric inflammatory bowel disease: is it different?" *Digestive Diseases*, vol. 27, no. 3, pp. 212–214, 2009.

2. A. Levine, A. Griffiths, J. Markowitz et al., "Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 17, no. 6, pp. 1314–1321, 2011.

3. B. D. Lovasza, L. Lakatosb, A. Horvathc et al., "Incidence rates and disease course of pediatric inflammatory bowel diseases in Western Hungary between 1977–2011," *Digestive Liver Diseases*, 2013.

4. B. Hope, R. Shahdadpuri, C. Dunne et al., "Rapid rise in incidence of Irish paediatric inflammatory bowel

disease," *Archives of Disease in Childhood*, vol. 97, pp. 590–594, 2012.

5. C. Jakobsen, A. Paerregaard, P. Munkholm et al., "Pediatric inflammatory bowel disease: increasing incidence, decreasing surgery rate, and compromised nutritional status: a prospective population-based cohort study 2007–2009," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 17, no. 12, pp. 2541–2550, 2011.

6. E. I. Benchimol, K. J. Fortinsky, P. Gozdyra, M. Van den Heuvel, J. Van Limbergen, and A. M. Griffiths, "Epidemiology of pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review of international trends," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 17, no.1, pp. 423–439, 2011.

7. J. C. Debruyn, I. S. Soon, J. Hubbard, I. Wrobel, R. Panaccione, and G. G. Kaplan, "Nationwide temporal trends in incidence of hospitalization and surgical intestinal resection in pediatric inflammatory bowel diseases in the United States from 1997 to 2009," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 19, pp. 2423–2432, 2013.

8. J. Martin-de-Carpi, A. Rodriguez, E. Ramos et al., "Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996–2009): The SPIRIT Registry," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 19, no. 1, pp. 73–80, 2013.

9. K. E. Muller, P. L. Lakatos, A. Arato et al., "Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease," *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 57, pp. 576–582, 2013.

10. Katalin EszterMüller, Peter Laszlo Lakatos et al., "Incidence and Paris Classification of Pediatric Inflammatory Bowel Disease" Hindawi Publishing Corporation, Gastroenterology Research and Practice. Volume 2014, Article ID 904307, 10 pages.

11. O. Abramson, M. Durant, W. Mowet et al., "Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006," *Journal of Pediatrics*, vol. 157, no. 2, pp. 233.e231–239.e231, 2010.

12. P. Henderson, R. Hansen, F. L. Cameron et al., "Rising incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Scotland," *Inflammatory Bowel Diseases*, vol. 18, pp. 999–1005, 2012.

O.I. Godovanets

THE TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASE IN CHILDREN WITH DIFFUSE NONTOXIC GOITER

Higher State Educational Establishment of Ukraine «Bukovinian State Medical University», Chernivtsi, Ukraine

SUMMARY

Key words: children, gingivitis, diffuse nontoxic goiter, method of treatment.

The aim of the study is substantiation of reasonability to use macro- and trace element-containing medicines, glucosamine in the complex of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children afflicted with diffuse nontoxic goiter.

For this purpose clinical follow-up of 60 children aged 12 suffering from diffuse nontoxic goiter and chronic catarrhal gingivitis was conducted. The children were divided into two groups: the comparison group receiving generally excepted method of treatment, and the group of observation with the suggested improved method of treatment. The latter included additional general treatment including vitamin-mineral preparation "Calcemin advance" as well as glucosamine to eliminate deficiency of proteoglycan structural elements. "Calcemin advance" was administered in the dose of 1 tablet once a day while taking meals during 1 month twice a year. To eliminate glucosamine deficiency the medicine "Theraflex" was used according to the dose indicated: for children older than 12 – 1 capsule three times a day during 1 month followed by 1 capsule twice a day during 1 month while taking meals. The course of treatment was repeated twice a year.

Conclusion. The use of the medicines "Calcemin advance" and "Theraflex" in the complex of treatment of chronic catarrhal gingivitis in children with diffuse nontoxic goiter was indicative of reduced terms of treatment and increased terms of remission. The results obtained give the reasons to recommend the use of these medicines with the aim to correct metabolism of the connective tissue complex in case of inflammatory diseases of the periodontal tissues in children with diffuse nontoxic goiter in particular. Considering the terms of relapses in the groups observed, repeated therapeutic-preventive courses are recommended with the frequency once in six months.

РЕЗЮМЕ

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ДЕТЕЙ С ДИФФУЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

Ключевые слова: дети, гингивит, диффузный нетоксический зуб, метод лечения.

Целью исследования является обоснование целесообразности применения препаратов макро- и микроэлементов, глюкозамина в комплексе лечения хронического катарального гингивита у детей, страдающих диффузным нетоксическим зобом.

Поведено клиническое наблюдение за 60 детьми в возрасте 12 лет, больных диффузным нетоксическим зобом и хроническим катаральным гингивитом, которые были разделены на группу сравнения, где лечение осуществлялось общепринятым методом, и группу наблюдения, где детям предлагался усовершенствованный метод лечения. Последний включал в себя дополнительно общее лечение, в состав которого входили витаминно-минеральный препарат «Кальцемин аванс», а также препарат глюкозамина для устранения дефицита структурных элементов протеогликанов. «Кальцемин аванс» применялся по 1 таблетке 1 раз в сутки во время еды в течение 1 месяца 2 раза в год. Для устранения дефицита глюкозамина применяли препарат «Терафлекс» за дозировкой производителя: детям от 12 лет по 1 капсуле 3 раза в день в течение 1 месяца, в дальнейшем по 1 капсуле 2 раза в день в течение 1 месяца во время приема пищи. Курс лечения повторялся 2 раза в год.

Выводы. Применение препаратов «Кальцемин аванс» и «Терафлекс» в комплексе лечения хронического катарального гингивита у детей с диффузным нетоксическим зобом показало сокращение сроков лечения и увеличение сроков ремиссии заболевания. Полученные результаты дают основания рекомендовать применение данных препаратов с целью коррекции метаболизма соединительнотканного комплекса при воспалительных заболеваниях тканей пародонта у детей, в частности при диффузном нетоксическом зобе. Учитывая сроки рецидивов в группах наблюдения, рекомендуется проводить повторные лечебно-профилактические курсы с частотой 1 раз в полгода.

Problem statement and analysis of recent studies.

Nowadays the problem of thyroid pathology, its effect on the state of health and intellectual development of the population, first of all children, is rather topical

[8, 9]. Chronic disorder of the thyroid status undoubtedly has its impact on the course of main dental diseases, which cannot but be considered on the stages of diagnostics and treatment. Literary data are indicative

of a number clinical observations of patients having comorbid dental and thyroid pathology [1]. However, the issues of a comprehensive correction of metabolic disorders in such patients remain problematic.

Individual iodine prevention is known to be recommended to increase efficacy of treatment of chronic catarrhal gingivitis in young patients with diffuse enlargement of the thyroid gland in the complex of traditional treatment [6]. Iodine-containing toothpaste "Elam-Dent" is recommended to be used for oral hygiene [7].

O.V. Pavlenko et al. suggest to use in the complex of treatment Iodice-Calendula topically, and Iodice-Concentrate in the combination with Calcium-D₃ Nycomed internally, with the purpose to increase the efficacy of treatment of generalized periodontitis against endocrine-immune pathology caused by iodine deficiency [4]. A method of a comprehensive treatment of generalized periodontitis, including Calcium-D₃ Nycomed and Phytor, against comorbid pathology of the thyroid gland is suggested [2].

Objective - substantiation of reasonability to use macro- and trace element-containing medicines, glucosamine in the complex of treatment of chronic catarrhal gingivitis (CCG) in children afflicted with diffuse nontoxic goiter.

Materials and methods. Clinical follow-up of 60 children aged 12 with the established diagnosis of chronic catarrhal gingivitis was conducted. All the children had comorbid pathology – diffuse nontoxic goiter. The periodontal tissue condition was estimated by the findings of clinical indices and tests: oral index of hygiene OIH-S (J.C. Green, J.R. Vermillion, 1964), gingival index PMA (C. Parma, 1960), periodontal index CPITN (WHO, 1989), bleeding index (H.R. Muhlemann, S.Son, 1971), Shiller-Pisarev tests.

To study the efficacy of the therapeutic method suggested two groups of observation and comparison

were formed (30 persons each). Children from the comparative group received generally excepted treatment including sanitization, professional hygiene of the oral cavity with teaching hygienic skills, antiseptic and anti-inflammatory therapy. In the comparative group in addition to the mentioned means general therapy was conducted including a comprehensive vitamin-mineral medicine containing calcium and the main essential trace elements as well as glucosamine to eliminate deficiency of proteoglycan structural elements. "Calcemin advance" was taken as a vitamin-mineral medicine. The following doses of the drug were administered: 1 tablet once a day while taking meals during 1 month twice a year. To eliminate glucosamine deficiency the medicine "Theraflex" was used according to the doses indicated: for children older than 12 – 1 capsule three times a day during a month followed by 1 capsule twice a day during 1 month while taking meals. The course of treatment was repeated twice a year.

To estimate the condition of the periodontal connective tissue elements in children examination of the oral secretion was made. The level of general protein by Lowry O.H. method, concentration of glycoproteins by E.G.Romanenko method [5], concentration of hexosamines by Elson L., Morgan W. method [3], sialic acids by Warren L. Method [3] were detected. The intensity of collagen exchange processes was estimated by the content of free and conjugated oxyproline by the reaction with p-dimethylaminobenzaldehyde [3].

The data obtained were processed statistically by means of variation statistics method using Student criterion.

Results and discussion.

Index evaluation of the periodontal tissues condition is presented in Table 1, and it is indicative of the uniformity of choosing the groups of observation and comparison by their clinical signs.

Table 1

Index evaluation of the periodontal tissues condition in children of the groups observed, M±m

Indices	Groups of children	Before treatment	After treatment	In 6 months	In 12 months
Hygienic index, OHI-S	Observation	1,87±0,14	0,42±0,05 *	0,98±0,09	0,85±0,06
	Comparison	1,75±0,12	0,43±0,05 *	0,93±0,07	0,84±0,05
PMA index, %	Observation	41,13±1,79	1,08±0,39 *	8,86±0,99	5,21±0,75
	Comparison	44,97±1,59	5,22±0,75 *•	27,77±1,91 *	24,99±1,66 *
Shiller-Pisarev test, score	Observation	1,51±0,07	0,12±0,04 *	0,50±0,07	0,39±0,04
	Comparison	1,67±0,07	0,38±0,05 *•	1,21±0,06 *	1,15±0,06 *
Index of bleeding, score	Observation	1,34±0,10	0 *	0,39±0,05	0,29±0,05
	Comparison	1,44±0,08	0,29±0,05 *•	1,13±0,07 *	1,04±0,06 *

Notes: 1. *- reliable difference of indices between the groups of observation and comparison, p<0,05; 2. • – reliable difference of the indices in the groups before and after treatment, p<0,05.

The results of biochemical examination of the oral fluid in children are presented in Table 2. Protein content in the oral fluid of children from both groups at the beginning of treatment was high. The same ten-

dency was peculiar for the concentration of free oxyproline and sialic acids. On the contrary, the level of glycoproteins and hexosamine was characterized by a reduced concentration of these metabolites.

Table 2

Biochemical indices of the oral fluid in children of the groups observed, M±m

Indices	Groups of children	Before treatment	After treatment
General protein, mg/ml	Observation	3,43±0,14	2,0±0,07 •
	Comparison	3,28±0,21	2,63±0,18 *•
Free oxyproline, mkg/ml	Observation	0,29±0,02	0,21±0,01 •
	Comparison	0,31±0,03	0,28±0,02 *•
Oxyproline conjugated with protein, mkg/ml	Observation	0,49±0,03	0,64±0,05 •
	Comparison	0,48±0,04	0,57±0,04 *•
Glycoproteins, mg/ml	Observation	0,04±0,02	0,18±0,01•
	Comparison	0,03±0,01	0,15±0,01 *•
Hexosamines, mmol/L	Observation	0,39±0,02	0,68±0,05 •
	Comparison	0,41±0,03	0,58±0,05 *•
Sialic acids, mmol/L	Observation	0,26±0,02	0,14±0,01 •
	Comparison	0,23±0,02	0,15±0,01*•

Notes: 1. *- reliable difference of indices between the groups of observation and comparison, $p < 0,05$; 2. • – reliable difference of the indices in the groups before and after treatment, $p < 0,05$.

The use of the medicines “Calcemin advance” and “Theraflex” in the complex of treatment of CCG has resulted in quick reversible development of clinical signs. Thus, in children of the group of observation hyperemia, swelling and bleeding regressed on the 3-4th days of treatment, and the period of correction lasted $6,2 \pm 0,21$ days against $9,3 \pm 0,51$ days in case the standard method of treatment was applied.

Clinical examination of children after the course of therapy (the 14th day) found a complete elimination of pathological process in the gums treated by means of the improved method of treatment. On the contrary, in the groups of comparison inflammatory signs remained in 75% of children. The condition of the periodontal tissues by the findings of PMA, CPITN indices, bleeding, dental tartar and Shiller-Pisarev test in dynamics are presented in Table 1.

Clinical changes detected were proved by the results of paraclinical examination of the oral cavity of children at the end of treatment (Table 2). A reliable difference between the indices in the groups observed before and after therapeutic correction was found. The indices of the connective tissue condition in children of the group of observation at the end of treatment were similar to those of the control, at the same time, in children from the group of comparison they were much worse and differed from the control findings. It is indicative of incomplete restoration of the normal functioning of the connective tissue complex in case generally excepted method of treatment is applied, and is in favour of the suggested method of a comprehensive therapy.

Clinical examinations of children of both groups showed the following results. In children receiving a comprehensive therapy relapses of the disease with primary inflammatory signs without bleeding were found in 30%. At the same time, in the groups of comparison relapses of CCG were detected in 100% of the examined children.

Examination of children in half a year detected relapses of CCG in all the groups of examination. Although, the degree of lesion of the periodontal tissues in children of the groups of observation and comparison was different. Availability of relapses, especially in children from the group of comparison, to our minds, is connected with duration of the underlying disease in the organism of a child. However, introduction of the suggested medicines into the complex of treatment of CCG makes the remission much longer which is indicative of their pathogenetic action.

Conclusions. The use of medicines “Calcemin advance” and “Theraflex” in the complex of treatment of CCG in children with diffuse nontoxic goiter has resulted in reducing the period of treatment and increasing the terms of remission of the disease. The results obtained enable us to recommend these medicines with the aim to correct metabolism of the connective tissue complex in case of inflammatory periodontal diseases in children, in case of diffuse nontoxic goiter in particular. Considering the terms of relapses in the groups observed, repeated therapeutic-preventive course is recommended to be carried out once in half a year.

Prospects of further studies in this direction. The study of the effect of macro- and trace elements, glucosamine for normalization of metabolic processes in the periodontal tissues in case of thyroid pathology in children of various age groups is being planned.

References:

1. Horzov I.P., Potapchuk A.M. Environmental aspects of dental caries and periodontal disease. Uzhhorod; 1998 (in Ukrainian).
2. Melnyk N.S., Mazur I.P. A method of treating periodontal diseases with thyroid dysfunction using the drug “Fitor”. *Arkhiv klinichnoi medytsyny*. 2006; 2: 97-8 (in Ukrainian).

3. Orehovich V.N. Modern methods in biochemistry. Moscow; 1977 (in Russian).

4. Pavlenko A.V., Bernadskaja G.B., Shmel'ko M.L. Influence Jodis-concentrate on the state of periodontal tissue in the postoperative period. Stomatolog. 2014; 3(14): 8-14 (in Russian).

5. Romanenko E.G., Klenina I.A. A method of determining common salivary glycoproteins. Svet mediciny i biologii. 2012; 4: 91-3 (in Russian).

6. Sarafanova A.B., Pisarevskij Ju.L., Koval'skij Ju.G. The thyroid status of young people with chronic catarrhal gingivitis in the conditions of natural iodine de-

ficiency. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2010; 2: 94-6 (in Russian).

7. Sutaeva T.R., Abdurahmanov A.I., Abusuev S.A. Features of treatment of chronic generalized periodontitis in patients with endemic goiter. Vestnik novyh medicinskih tehnologij. 2010; 1: 121-2 (in Russian).

8. Bost M., Martin A., Orgiazzi J. Iodine deficiency: Epidemiology and nutritional prevention. Trace elements in medicine. 2014; 4: 3-7.

9. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 12: 76-9.

© Dorina Rotaru

Dorina Rotaru

ENTEROCOLITA ULCERO-NECROTICĂ LA PREMaturi

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gașcan)

SUMMARY

NECROTISING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE BABY

Key words: premature infants, necrotising enterocolitis (NEC).

Background: necrotising enterocolitis is common in premature infants.

Aim of the study: study of incidence, risk factors, clinical evolution, laboratory and treatment methods used in premature infants with NEC.

Results. NEC's incidence among premature infants with gestational age of ≤ 31 -29 sg cases reach 50%. First place between associated NEC pathologies is nosocomial infection – 63,6% of cases (14 children). NEC specific clinical sign was abdominal distension in 90,9% cases (20 children), laboratory signs were characteristic of an infectious process: immature neutrophils to total neutrophils ratio $> 0,25$ 68,2% -in cases (15 children), CRP ≥ 12 - in 59,1% cases (13 children), leukocytosis/leukopenia - 45,4% of cases (10 children). Intestinal pneumatosis is specific radiological signs of NEC determined in 90,9% cases (20 children). Lethality after surgery treatment was 100%.

Conclusions. NEC it is a pathology characteristic for premature infants. Initiation of enteral feeding with breast milk, antibacterial therapy reduction and prevention of nosocomial infection could reduce the incidence of NEC.

РЕЗЮМЕ

ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКИЙ ЭНТЕРОКОЛИТ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Ключевые слова: недоношенные дети, язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК).

Цель исследования: изучение заболеваемости, факторов риска, клинического и лабораторного течения, методов лечения используемых для недоношенных детей с ЯНЭК.

Результаты: Заболеваемость ЯНЭК среди недоношенных детей с гестационным возрастом ≤ 31 -29 нг. достигает 50%. Характерным клиническим признаком для ЯНЭК в 90,9% случаев (20 детей) было вздутие живота, из лабораторных признаков характерные данные для инфекционного процесса: соотношение молодых форм нейтрофилов/зрелым $> 0,25$ -в 68,2% случаев (15 детей), уровень С-реактивного белка ≥ 12 мг/л - в 59,1% случаев (13 детей), лейкоцитоз/-пения в 45,4% случаев (10 детей). Характерный рентгенологический признак ЯНЭК-кишечный пневматоз был определен в 90,9% случаев (у 20 детей). Летальность после хирургического вмешательства составила 100%.

Выводы. ЯНЭК является патологией характерной для недоношенных детей. Высокий индекс подозрениз развития ЯНЭК имеет решающее значение в диагностике у детей из группы риска. Иницирование энтерального питания грудным молоком, рациональное назначение антибиотиков и профилактики внутрибольничной инфекции может снизить заболеваемость ЯНЭК.

Introducere. Enterocolita ulcero-necrotică (EUN) este o inflamație necrozantă a intestinului la copii, fiind o urgență gastro-intestinală caracteristică preponderent copiilor prematuri cu o mortalitate și morbiditate majoră pentru secțiile de reanimare nou-născuți.

Incidența și epidemiologia. Incidența EUN este estimată la 1-3 cazuri la 1000 nou-născuți vii, din care mai mult de 90% sunt în rândul copiilor prematuri

[1]. La copii cu masa foarte mică la naștere (≤ 1500 g) EUN se întânește în 4%-11% cazuri, frecvența EUN în acest grup de copii este invers proporțională cu termenul de gestație și masa la naștere [2, 3].

Patofiziologia. Etiopatogenia EUN rămâne a fi neclară. Evidențele epidemiologice și experimentale curente determină o diversitate a factorilor de risc ce susțin modelul multifactorial al patologiei [5, 6].

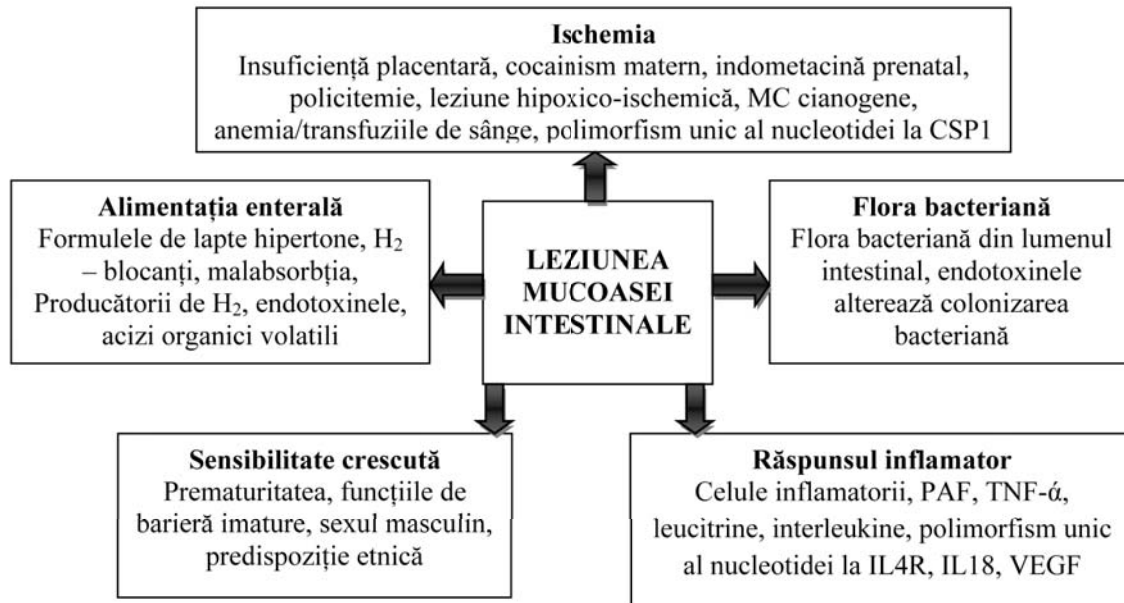


Figura 1. Etiopatogenia EUN-ului.

Localizarea. Patologia este frecvent localizată în regiunea ileocolică, deși la copii la termen colonul poate fi implicat mai frecvent [10]. Unii copii cu morbidități severe pot dezvolta necroză totală a intestinului (EUN totalis). Semnele histopatologice majore în EUN sunt: necroza de coagulare, suprainfecția bacteriană, pneumatoza intestinală și inflamația.

Semnele clinice. Semnele clinice ale EUN-ului pot fi variate, cu debut insidios sau brusc și catastrofal. De obicei EUN-ul apare la a 2-4-a săptămână după naștere, deși debutul poate fi și la 3 luni [4, 9, 11]. Vârsta de debut a EUN este invers proporțională cu termenul de gestație (relație non-lineară) [12,13]. EUN adesea prezintă semne sistemice nespecifice, cum ar fi tahicardia, apnee, letargie, și instabilitate termică. Semnele gastrointestinale: creșterea reziduului gastric, vome, distensie abdominală, sensibilitatea abdomenului la palpare, și/sau ileus cu sunete intestinale reduse. Aproximativ la 25 % din copii sunt observate scaune cu sânge.

Progresia semnelor clinice ale EUN are loc după stadii, de obicei sunt evidențiate pe baza unor criterii modificate de Bell) [14].

Diagnosticul. Un indice ridicat de suspiciune a în diagnosticarea copiilor cu risc cu debut de EUN este crucial. Semnele clinice anterioare stadiului III al EUN-ului după Bell sunt nespecifice pentru pato-

logia gastro-intestinală și nu pot oferi suficient timp medicului pentru inițierea timpurie a măsurilor de tratament. Într-un studiu retrospectiv recent, Christensen și colab. [15] au analizat fișele medicale a 118 de copii cu EUN, stadiul III. Cele mai timpurii semne clinice nespecifice au fost: apnee/bradicardie, marmorarea tegumentelor, iritabilitate, care au fost determinate cu $2,8 \pm 2,1$ ore, $4,5 \pm 3,1$ ore, și $5,4 \pm 3,7$ ore respectiv anterior diagnosticului de EUN. Semnele gastrointestinale cele mai frecvent identificate au fost: sânge în scaun - $2,0 \pm 1,9$ ore, creșterea perimetrului abdominal - $2,8 \pm 3,1$ ore, creșterea reziduului gastric sau apariția vomei - $4,9 \pm 4,0$ ore înaintea apariției EUN-lui. Semne de laborator consistente nu au fost depistate.

Caracteristicile radiologice rămâne a fi pilonul de diagnostic definitiv. Semnul patognomonic al EUN-ului este pneumatoza intestinală [16] semnul radiologic cum este gazul în vena portă a fost asociat cu un prognostic nefavorabil [17]. Deși perforația intestinală poate apărea în câteva ore până la a 8-a zi de la debutul EUN-ului [18] mai mult de două treimi din toate perforațiile au loc în termen de 30-48 ore [19].

Tratamentul. În EUN-ul suspect sau evident este necesară inițierea rapidă a tratamentului. Nu există niciun tratament specific stabilit în EUN, prin urmare, tratamentul este îndreptat la îngrijiri de susținere și managementul chirurgical.

Scopul studiului: studiu al incidenței, factorilor de risc, evoluției clinice, paraclinice și a metodelor de tratament utilizate la copiii prematuri cu EUN.

Materiale și metode: în cadrul secției Prematuri a IMSP IMȘiC în perioada ianuarie - septembrie 2013. a fost efectuat un studiu retrospectiv a 22 de fișe medicale a copiilor prematuri cu termenul de gestație ≤ 36 s.g. ⁺⁰⁻⁶. În total în studiu au fost incluși 22 de copii prematuri. Prematurii au fost repartizați în două loturi în funcție de greutatea corporală la naștere: lotul I – prematuri cu greutatea corporală < 1499 g (12 copii – 54,5%) și lotul II prematuri cu masa corporală ≥ 1500 g (10 copii – 45,5%).

Rezultatele obținute. Caracteristica generală a loturilor de studiu - în lotul I, 50% de copii (6 copii din 12 copii) au fost cu termenul de gestație de ≤ 28 s.g.

cu termenul mediu de gestație a fost de 28,9 s.g, ceea ce ne vorbește că majoritatea copiilor din acest lot au constituit-o prematuri de gradul IV, cu masa medie de 1072,2 g; retardul creșterii intrauterine în acest lot a fost întâlnit în 41,7% cazuri (5 copii). Lotul II a cuprins preponderent prematuri cu termenul de gestație 31-29 s.g. - 60% (6 copii), cu termenul mediu de gestație 30,1 s.g, adică prematuri de gradul III, cu masa medie de 1423,8g. Retardul creșterii intrauterine în acest lot a fost în 20% cazuri (2 copii). Pentru ambele loturi de studiu preponderent nașterea a fost pe căile naturale (66,7% vs 88,2%), cu o predominare în lotul II. Cea mai mare letalitate în urma EUN-ului s-a atestat în rândul copiilor cu masa mai mică de 1499 g - 33,3% cazuri (4 copii) vs 10% (1 copil) în lotul II (tab.2).

Tabelul 2.

Caracteristica generală a loturilor de studiu

Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
TG 36-34sg	-	-	2	20	2	9,1	
TG 33-32sg	1	8,3	2	20	3	13,6	
TG 31-29sg	5	41,6	6	60	11	50	
TG ≤ 28 sg	6	50		10	6	27,2	
TG mediu	28,9		31,7		30,18		
Masa medie	1072,2		1845,8		1423,7		
RDIU	5	41,7	2	20	7	31,8	0,646
Per vias naturalis	8	66,7	7	70	15	88,2	
Operație cezariană	4	33,3	3	30	7	31,8	1,000
Maternitate/AVIASAN	8/4	66,7/33,3	5/5	50/50	13/9	59/40,9	0,666
Media de spitalizare cu EUN	48,8		23		37,01		
Letalitatea/Supravețuirea	4/8	33,3/66,7	1/9	10/90	5/17	22,7/77,2	

După trendul incidenței EUN-ului în funcție de termenul de gestație reprezentat în figura 6, se observă că incidența EUN-ului în rândul copiilor prematuri este invers proporțională cu termenul de gestație, cea mai joasă incidență este în rândul copiilor cu termenul de gestație de 36-34s.g. și constituie 9,1% , pe când cea mai înaltă incidență este în rândul copiilor cu termenul de gestație de 31-29 s.g. unde incidența atinge la 50% (fig.2)

Anamneza obstetricală. În lotul I de studiu în anamneza obstetricală pe primul loc sunt factorii de risc infecțioși, cum este perioada alichidiană (PA) >18 ore în 33,3% cazuri (4 copii), corioamnionita în 25% cazuri (3 copii) și oligoamniosul - 33,3% (4 copii). În lotul I administrarea antenatală a corticosteroizilor în cură completă, fiind un factor de protecție în dezvoltarea EUN-ului, a fost determinată în 41,7% (5 cazuri). Pentru lotul II în anamneza obstetricală cu o incidență de 20% (2 copii) se întâlnește preeclampsia și factorii de risc ai infecției

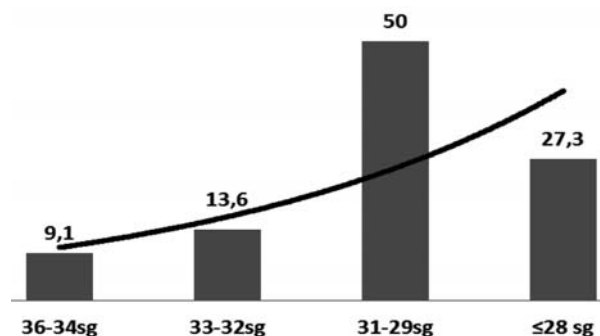


Figura 2. Incidența EUN-ului la prematuri în funcție de termenul de gestație

intrauterine cum este perioada alichidiană (PA) >18 ore în 10 % cazuri (1 copi), corioamnionita în 10% cazuri (1 copil). Profilaxia completă cu dexametazon în acest lot de studiu s-a efectuat în 10% cazuri (1 copil) (tab.3).

Anamneza obstetricală a prematurilor din loturile de studiu

Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
PA >18 ore	4	33,3	1	10	5	22,7	
Coriamnionită	3	25	1	10	4	18,2	0,594
Oligoamnios	4	33,3	-	-	4	18,2	0,096
Preeclampsie/eclampsie	1	8,3	2	20	3	13,6	0,195
Corticosteroizi antenatal cura completă	5	41,7	1	10	6	32,4	0,158

Stările anterior dezvoltării EUN-ului. Doar în 18,2% cazuri (4 copii) EUN-ul a apărut pe fond de lipsa administrării a terapiei antibacteriene, pe contul copiilor din lotul II - 3 copii (30%), în rest 81,9% din copii (18 cazuri) au realizat boala pe fond de terapie antibacteriană sau după sistarea ei. În ambele loturi, odată cu inițierea alimentației enterale, copiii au primit probiotice ce conțin bacterii din genul *Lactobacillus* în 77,2% cazuri (17 copii), preponderent în lotul

I. Din totalul de copii decedați din lotul I (4 copii) 3 copii au urmat probiotice din prima zi de viață (75%). Cateterismul venei ombilicale în lotul I a fost asociat cu EUN în 83,3% cazuri (19 copii) ($p < 0,05$). În ambele loturi de studiu, fără diferențe statistice semnificative, din patologiile asociate EUN-ului pe primul loc se află infecția nosocomială (INC), care a fost înregistrată în 63,6% cazuri (14 copii) (tab. 4).

Tabelul 4.

Stările anterior dezvoltării EUN-ului

Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
EUN pe fond de antibioterapie	6	50	6	60	12	54,6	0,671
EUN după antibioterapie	5	41,7	1	10	6	27,3	0,215
EUN fără antibioterapie	1	8,3	3	30	4	18,2	0,215
EUN pe fond de probiotice din prima zi de viață	10	83,3	7	70	17	77,2	1,000
Letalitatea (EUN pe fond de probiotice din prima zi de viață)	3	75	-	-	3	13,6	
COV	10*	83,3	3	30	13	59,1	< 0,05
TNG	12	100	10	100	22	100	0,455
INC	8	66,7	6	60	14	63,6	

Semnele clinice sistemice și de laborator ale EUN-ului. Dintre semnele clinice sistemice ale EUN-ului în ambele loturi au fost determinate marmorarea tegumentelor în 45,5% cazuri (10 copii) preponderent în lotul II unde marmorarea tegumentelor a fost înregistrată în 50% cazuri (5 copii), pe locul II s-au situat dereglările respiratorii sub formă de apnee - 45,5% cazuri (10 copii), și sindromul detresei respiratorii - 40,9% cazuri (9 copii), dereglările respiratorii s-au depistat preponderent în lotul copiilor cu masa mai mică de 1499 g.

Din semnele de laborator cele mai specifice au fost semnele caracteristice pentru un proces infecțios, cum este raportul neutrofilelor imature/la formele tinere > 0,25 care a fost înregistrat în 68,2% cazuri (15 copii), proteina C-reactivă - în 59,1% cazuri (13 copii), leucocitoza/leucopenie - 45,4% cazuri (10 copii), anemia

- 40,9% cazuri (9 copii) ($p < 0,05$), preponderent în lotul copiilor prematuri cu masa mai mică de 1499g. Pentru a determina agentul patogen cauzal al procesului infecțios la apariția tabloului clinic de EUN în 10 cazuri s-a efectuat hemocultura. În 80% cazuri (8 copii) rezultatul hemoculturii a fost negativ. Hemoculturile pozitive au evidențiat următorii agenți patogeni: *St. Viridans* - 1 caz, *A. Baumannii* - 1 caz (tab. 5).

Diagnosticul EUN. În 100% cazuri diagnosticul de EUN a fost stabilit în baza semnelor clinice, care ulterior, în 86,4% cazuri (19 copii), a fost confirmat prin datele radiologice. Folosind clasificarea după Bell a stadiilor EUN (tab. 1), prematurii din loturile de studiu preponderent au realizat stadiul IIB a EUN 40,9% cazuri (9 copii), fără diferență semnificativă în ambele loturi (41,6% vs 40%) (tab. 6).

Tabelul 5.

Semnele clinice sistemice și datele de laborator ale EUN-ului

Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
SEMNELE CLINICE SISTEMICE							
Marmorarea tegumentelor	5	41,7	5	50	10	45,5	1,000
Apnee	6	50	4	40	10	45,5	0,231
SDR	5	41,7	4	40	9	40,9	1,000
Vomă	3	25	1	10	4	18,9	0,594
Instabilitate termică	2	16,4	1	10	3	13,6	1,000
Hipo TA	1	8,3	1	10	2	9,1	0,455
DATELE DE LABORATOR							
I/T >0,25	10	83,3	5	50	15	68,2	0,172
PCR >12	8	66,7	5	50	13	59,1	0,101
Acidoză metabolică	6	50	7	70	13	59,1	0,415
Anemie	8*	66,7	1	10	9	40,9	< 0,05
Leucocitoză	3	25	2	20	5	22,7	1,000
Leucopenie	3	25	2	20	5	22,7	1,000
Trombocitopenie	4	33,3	2	20	6	27,3	0,646
Hemocultura pozitivă	2 (7)	28,5	-(3)	-	2 (9)	20	
Lichid peritoneal (Ps.aeruginosa)	1	8,3			1		

Tabelul 6.

Diagnosticul EUN-ului

Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
Diagnosticul radiologic	9	75	10	100	19	86,4	0,096
STADIUL EUN-ului DUPĂ BELL							0,582
1A	2	16,4	3	30	5	22,7	
1B	2	16,4			2	9,1	
2A	2	16,4	2	20	4	18,2	
2B	5	41,6	4	40	9	40,9	
3A	-		-		0	0,0	
3B	1	16,4	1	10	2	9,1	
SEMNELE CLINICE ALE EUN-ului							
Distensie abdominală	11	91,6	9	90	20	90,9	0,571
Intoleranță alimentară	9	75	7	70	16	72,7	0,378
• RG patologic	7	58,3	7	70	14	63,6	0,765
• Scaun cu sânge	2	16,6	3	30	5	22,7	0,293
• Vomă	3	25	1	10	4	18,2	1,000
Zi de viață medie debut EUN	18,1		5,2		12,23		



Figura 3. Distensie abdominală

Cel mai specific semn clinic caracteristic pentru EUN a fost distensia abdominală care a fost înregistrată în 90,9% cazuri (20 de copii) fără o diferență statistic semnificativă între loturi (91,6% vs 90%) (fig. 3). Semnele de intoleranță alimentară au fost determinate în 72,7 % cazuri sub formă de: reziduu gastric (RG) patologic în 63,6% (14 copii) , scaun cu sânge în 22,7% cazuri (5 copii) - preponderent în rândul copiilor cu masa mai mare de 1500 g, pe când voma (18,2% cazuri) a fost preponderent determinată în lotul copiilor cu masa <1499 g (25% vs 10%)

Corelația dintre termenul de gestație și ziua de debut a EUN-ului este similară incidenței EUN-lui și

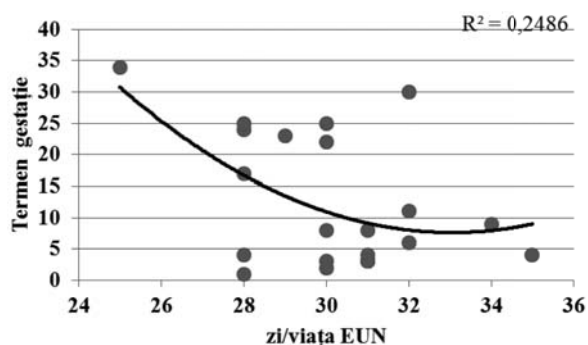


Figura 4. Corelația dintre termenul de gestație și ziua de debut a EUN-ului

este invers proporțională termenului de gestație, adică cu cât termenul de gestație este mai mic cu atât debutul EUN-ului va fi mai tardiv, și invers (fig. 4).

Semnele radiologice ale EUN-ului. Pneumatoza intestinală este semnul specific al EUN-ului și a fost înregistrată în 90,9% cazuri (20 de copii), fără diferență statistică în ambele loturi (91,7% vs 90%). Dilatarea anșelor intestinale a fost semnul secund înregistrat în ambele loturi, cu prevalență în lotul II (75% vs 80%). Următorul semn specific determinat a fost repartizarea neuniformă a gazelor - 31,8% cazuri (7 copii) fără diferență statistic semnificativă între loturi (33,3% vs 30%) (tab.7).

Tabelul 7.

Semnele radiologice ale EUN-ului

Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		p
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
Pneumatoză intestinală	11	91,7	9	90	20	90,9	1,000
Dilatarea anșelor intestinale	9	75	8	80	17	77,3	1,000
Repartizarea neuniformă a gazelor	4	33,3	3	30	7	31,8	0,078
Pneumoperitoneum	1	8,3	1	10	2	9	1,000
Niveluri hidroaerice	1	8,3	1	10	2	9	1,000
Peritonită	1	8,3	1	10	2	9	0,481

Tratamentul. Tuturor copiilor din ambele loturi de studiu odată cu apariția semnelor de EUN, a fost inițiată terapia antibacteriană. În lotul I luând în considerare faptul că EUN-ul în 66,7% cazuri a apărut pe fond de sepsis tardiv terapia antibacteriană în 100% cazuri (12 copii) a fost inițiată cu carbapeneme care în 50% cazuri (6 copii) au fost asociate cu vancomicină și 1 caz de administrare de metronidazol (8,3%) în EUN IIIB cu perforare. În lotul II asocierea dintre carbapeneme și vancomicină a fost folosită în 5 cazuri (50%), asocierea cefatoxim +amikacină în 3 cazuri (30%), amoxicilină+ gentamicină 2 cazuri (20%) și 1 caz de administrare de metronidazol (10%) în EUN IIIB cu perforare.

Tratamentul chirurgical specific a fost aplicat în 3 cazuri: 1 caz de laparotomie, indicațiile fiind EUN cu torsiune de intestine și 2 cazuri de drenaj peritoneal, indicația pentru efectuarea drenajului a fost perforația intestinului. Toate 3 cazuri (100%) s-au soldat cu deces (tab. 8).

Alimentația enterală. În ambele loturi alimentația enterală a fost inițiată preponderent cu formulă adaptată pentru prematuri - 63,3% cazuri (14 copii) fără o diferență statistic semnificativă dintre ambele loturi (66,7% vs 60%). În lotul I, în care prevalau prematuri de gradul IV, debutul alimentației a fost prin AEM precoce în 8 cazuri (66,7%), totodată volumul inițial maximal a fost de până la 10 ml/kg cu avansare

ulterioară până la 10-15 ml/kg. Pentru lotul II alimentația enterală a fost din prima zi de viață în 80% cazuri (8 copii), folosind un volum inițial de până la 20 ml/kg în 60% cazuri, un volum de inițial de 30 ml/kg a

fost folosit în 2 cazuri (20%), avansarea zilnică a AE în volum de 20 ml/kg s-a efectuat în 9 cazuri (90%) (tab. 9).

Tabelul 8.

Tratamentul EUN-ului							
Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
TERAPIA ANTIBACTERIANĂ							
Prepenem/Meropenem	12	100	5	50	17	77,3	0,05
Vancomicină	6	50	5	50	11	50	1,000
Cefatoxim	-	-	3	30	3	13,6	0,195
Amikacină	-	-	3	30	3	13,6	0,195
Metronidazol	1	8,3	1	10	2	9	0,436
Amoxicilină	-	-	2	20	2	9	0,195
Ghentamicina	-	-	2	20	2	9	0,195
TRATAMENT CHIRURGICAL							
Laparotomie	1	8,3	-	-	1	4,5	0,729
Drenaj peritoneal	1	16,6	1	10	2	9	0,729
INDICAȚIILE INTERVENȚIE CHIRURGICALĂ							
Perforație	1	8,3	1	10	2	9	
Torsiune intestin	1	8,3	-	-	1	4,5	

Tabelul 9.

Alimentația enterală							
Indicatorii	Lotul I Masa < 1499 g (n=12)		Lotul II Masa >1500 g (n=10)		Total (n=22)		P
	Nr. abs	%	Nr. abs	%	Nr. abs	%	
Inițierea AE cu lapte matern	4	33,3	4	40	8	36,4	1,000
Inițierea AE cu formula pentru prematuri	8	66,7	6	60	14	63,6	1,000
NPO	1	8,3	-	-	1	4,5	0,05
Alimentația enterală minimală (AEM)							
AEM precoce (<5 zi)	8*	66,7	1	10	9	40,9	0,05
Alimentația enterală (AE)							
AE	3	25	8	80	11	50,0	0,05

Discuții. Copiii prematuri realizează EUN în 90–93% din cazuri. Conform unor date recente din literatură, copiii cu masa <1500 g suferă de EUN-ul în 5-10% cazuri, cei mai susceptibili sunt cei cu masa mai mică de 1000 g [20, 21]. Mortalitatea în urma EUN-ului variază de la 10% la 40% și depinde de termenul de gestație, greutatea la naștere și patologii asociate. Luând în considerare faptul că timpul apariției EUN-ului la copiii cu GEMN este invers proporțional cu termenul de gestație (fig.4), de cele mai dese ori este greu de diferențiat sepsisul tardiv cu simptomatologia de EUN de EUN tardivă (fără semne clinice de INC). Incidența sepsisului tardiv este de aproximativ 20%,

pe când incidența EUN-ului este de 5% din toți copiii cu GEMN. În mod similar datelor din literatură, studiul nostru a demonstrat că debutul EUN-ului este invers proporțional cu termenul de gestație (fig. 6)

Pe parcursul spitalizării 50% din prematuri prezintă semne de intoleranță alimentară, aproximativ 25% din ei realizează EUN. Etiologia precisă a EUN-ului rămâne a fi neclară, o multitudine de factori contribuie la dezvoltarea și patofiziologia lui. Factorii trigger ai EUN-ului sunt hipoxia, infecția, formulele de lapte. Cu toate că EUN-ul poate apărea și la copii ce nu au fost alimentați enteral, 90-95% de cazuri apar după avansarea alimentației enterale sau reinițierea alimen-

tației enterale [7, 8]. În studiul nostru EUN în 95,4% cazuri (21 de copii) a fost asociată cu alimentația enterală. Achiziția întârziată sau modificată a microbiotiei intestinale prin administrarea precoce și de lungă durată a antibioticelor crește riscul EUN. Acest lucru a fost demonstrat în studiul nostru, deoarece doar 18,2% cazuri (4 copii) de EUN au apărut pe fond de lipsă a administrării terapiei antibacteriene, pe când 81,9% din copii (18 cazuri) au realizat boala pe fond de terapie antibacteriană sau după sistarea ei.

Dovezile actuale indică faptul că suplimentarea enterală cu probiotice poate preveni cazurile grave de EUN și reduce mortalitatea generală la prematuri. În ambele loturi, odată cu inițierea alimentației enterale, prematurii au primit probiotice ce conțin bacterii din genul *Lactobacillus* în 72,2% cazuri (16 copii), preponderent în lotul I. Lipsa efectului protector este probabil asociat cu terapia antibacteriană urmată. Cateterismul venei ombilicale în lotul I ($p < 0,05$) a fost asociată cu EUN în 83,3% cazuri (19 copii) (tab. 7). Din datele prezentate în literatură cateterizarea vaselor ombilicale poate duce la ischemia intestinului cauzată de reducerea fluxului sangvin mezintestinal, pe când un alt studiu efectuat de Loisel 1996 nu sa-derminat nici o diferență statistică a incidenței EUN și cateterizarea venei ombilicale comparativ cu grupul de control [RR 0.24 (95% CI 0.01, 5.57); RD -0.07 (95% CI -0.22, 0.09); $n=36$].

Cel mai des debutul EUN-ului este acut, la copii aparent în stare satisfăcătoare, simptomul primar fiind distensia abdominală, vome sau reziduu gastric cu bilă sau sânge, scaunul cu sânge și pneumatoza intestinală aceste semne pot progresa rapid până la perforare, acidoză, șoc și deces. În studiul nostru în mod similar datelor prezentate din literatură, semnul clinic specific pentru EUN a fost distensia abdominală, înregistrată în 90,9% cazuri, următorul semn caracteristic a fost reziduu gastric patologic - în 63,6% (14 copii), urmat de scaunul cu sânge în 22,7% cazuri și voma în 18,2% cazuri.

Problemele în diagnostic sunt legate de importanța diagnostică joasă a intoleranței alimentare și a dereglărilor hemodinamice la stadiile precoce ale patologiei; variabilitatea semnelor clinice și dificultățile de diagnostic diferențial între sepsis, ocluzie intestinală de altă etiologie; semnele radiologice ale EUN au specificitate înaltă, dar sensibilitate joasă cu importanță prognostică negativă joasă și doar indicele înalt de suspecție are o valoare hotărâtoare. Examenul radiologic în caz de suspecție la EUN a confirmat semnele de EUN în 86,4% cazuri (19 copii), semnul cel mai specific fiind pneumatoza intestinală (tab. 9, 10).

În ciuda progreselor înregistrate în diagnosticul și managementul multor patologii neonatale, EUN rămâne o condiție devastatoare pentru mulți nou-născuți. În timp ce se constată că copiii cu GFMN au cel mai mare risc pentru dezvoltarea de EUN, alimentarea cu

lapte matern și administrarea antenatală de corticosteroizi pare a fi cea mai sigură strategie eficientă pentru a reduce riscul EUN-ului, dar nu elimină această boală totalmente. Managementul actual al EUN-ului este în mare măsură de susținere. Controversate în continuare rămân a fi tacticile tratamentului chirurgical pentru această patologie. Deși există importante lacune în înțelegerea EUN-ului, cercetările viitoare ar trebui să se concentreze asupra prevenirii bolii și recunoașterii timpurii a EUN, deoarece debutul ei survine cu mult înainte de debutul necrozei intestinale.

Concluzii.

1. Incidența generală a EUN-ului în rândul copiilor prematuri este invers proporțională cu termenul de gestație, când cea mai înaltă incidență este în rândul copiilor cu termenul de gestație de 31-29 s.g. unde incidența atinge 50% cazuri.

2. Din anamneza obstetricală în ambele loturi pe primul loc sunt factorii de risc infecțioși, cum este perioada alichidiană (PA) >18 ore în 22,7% cazuri (5 copii), corioamnionita în 18,2% cazuri (4 copii) și oligoamniosul - 18,2% (4 copii).

3. În ambele loturi de studiu, fără diferențe statistice semnificative, din patologiile asociate EUN-ului pe primul loc se află infecția nosocomială (INC), care a fost înregistrată în 63,6% cazuri (14 copii).

4. În 18,2% cazuri (4 copii) EUN-ul a apărut pe fond de lipsa administrării a terapiei antibacteriene, pe contul copiilor din lotul II - 3 copii (30%), în rest 81,9% din copii (18 cazuri) au realizat boala pe fond de terapie antibacteriană sau după sistarea ei. Achiziția întârziată sau modificată a microbiotiei intestinale prin administrarea precoce și de lungă durată a antibioticelor crește riscul EUN.

5. În ambele loturi în 77,2% cazuri (17 copii) au primit probiotice (genul *Lactobacillus*), letalitatea generală a copiilor cu EUN pe fond de probiotice din prima zi de viață a constituit doar 13,6% (3 copii). Lipsa efectului protector este probabil asociat cu terapia antibacteriană urmată.

6. Dintre semnele clinice sistemice ale EUN-ului în ambele loturi au fost determinate marmorarea tegumentelor în 45,5% cazuri (10 copii) preponderent în lotul II, și dereglările respiratorii sub formă de apnee - 45,5% cazuri (10 copii).

7. Din semnele de laborator cele mai specifice au fost semnele caracteristice pentru un proces infecțios, cum este raportul neutrofilelor imature/total > 0,25 care a fost înregistrat în 68,2% cazuri (15 copii), proteina C-reactivă - în 59,1% cazuri (13 copii), leucitoza/leucopenie - 45,4% cazuri (10 copii), anemia - 40,9% cazuri (9 copii) ($p < 0,05$), preponderent în lotul copiilor prematuri cu masa mai mică de 1499g.

8. Pentru a determina agentul patogen cauzal al procesului infecțios la apariția tabloului clinic de EUN în 10 cazuri s-a efectuat hemocultura, care doar în 2 cazuri a fost pozitivă (20%).

9. Folosind clasificarea după Bell a stadiilor EUN, prematurii din loturile de studiu preponderent au realizat stadiul IIB a EUN 40,9% cazuri (9 copii), fără diferență semnificativă în ambele loturi (41,6% vs 40%)

10. Cel mai specific semn clinic caracteristic pentru EUN a fost distensia abdominală care a fost înregistrată în 90,9% cazuri (20 de copii) fără o diferență statistică între loturi (91,6% vs 90%)

11. Corelația dintre termenul de gestație și ziua de debut a EUN-ului este similară incidenței EUN-lui și este invers proporțională termenului de gestație, adică cu cât termenul de gestație este mai mic cu atât debutul EUN-ului va fi mai tardiv, și invers

12. Pneumatoza intestinală este semnul specific al EUN-ului și a fost înregistrată în 90,9% cazuri (20 de copii), fără diferență statistică în ambele loturi (91,7% vs 90%).

13. Tratatamentul chirurgical specific a fost aplicat în 3 cazuri cu o letalitate de 100%.

14. În ambele loturi alimentația enterală a fost inițiată preponderent cu formulă adaptată pentru prematuri – 63,6% cazuri (14 copii) fără o diferență statistică semnificativă dintre ambele loturi (66,7% vs 60%).

15. EUN este asociată cu AE deoarece în 95,4% cazuri (21 de copii) EUN a apărut pe fon de AE, fără diferențe statistice în ambele loturi (91,7% vs 100%).

Bibliografie

1. Henry MC, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Annu Rev Med.* 2009;60:111–124.

2. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8[6]:449–459.

3. Holman RC, Stoll BJ, Clarke MJ, Glass RI. The epidemiology of necrotizing enterocolitis infant mortality in the United States. *Am J Public Health.* 1997;87[12]:2026–2031.

4. Lin PW, Stoll BJ. Necrotizing enterocolitis. *Lancet.* 2006;368[9543]:1271–1283.

5. Harrell FE. *Regression Modeling Strategies with Applications to Linear Models, Logistic Regression, and Survival Analysis.* New York, NY:Springer-Verlag; 2001.

6. Taylor JM, Ankerst DP, Andridge RR. Validation of biomarker-based risk prediction models. *Clin Cancer Res.* 2008;14[19]:5977–5983.

7. Grylack LJ. Neonatal necrotizing enterocolitis revisited. *Perinatal Press.* 1986;9:146–148.

8. McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, et al. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1992; 121[5 Pt 1]:764–770.

9. Neu J. The ‘myth’ of asphyxia and hypoxia-ischemia as primary causes of necrotizing enterocolitis. *Biol Neonate.* 2005;87[2]:97–98.

10. Maayan-Metzger A, Itzchak A, Mazkereth R, Kuint J. Necrotizing enterocolitis in full-term infants: case-control study and review of the literature. *J Perinatol.* 2004;24[8]:494–499.

11. Caplan MS, Jilling T. New concepts in necrotizing enterocolitis. *Curr Opin Pediatr.* 2001;13[2]:111–115.

12. González-Rivera R, Culverhouse RC, Hamvas A, Tarr PI, Warner BB. The age of necrotizing enterocolitis onset: an application of Sartwell’s incubation period model. *J Perinatol.* 2011;31:519–523.

13. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, 3rd et al. Impact of gestational age on the clinical presentation and surgical outcome of necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2006;26[6]:342–347.

14. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: Treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33[1]:179–201.

15. Christensen RD, Wiedmeier SE, Baer VL, et al. Antecedents of Bell stage III necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2010;30[1]:54–57.

16. Buonomo C. The radiology of necrotizing enterocolitis. *Radiol Clin North Am.* 1999;37[6]:1187–1198, vii.

17. Sharma R, Tepas JJ 3rd, Hudak ML, et al. Portal venous gas and surgical outcome of neonatal necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg.* 2005;40[2]:371–376.

18. Kliegman RM, Fanaroff AA. Neonatal necrotizing enterocolitis in the absence of pneumatosis intestinalis. *Am J Dis Child.* 1982;136[7]:618–620.

19. Frey EE, Smith W, Franken EA, Jr, Wintermeyer KA. Analysis of bowel perforation in necrotizing enterocolitis. *Pediatr Radiol.* 1987;17[5]:380–382.

20. Yeo S. NICU Update: State of the science of NEC. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2006; 20[1] 46-50

21. Patole S. Prevention of necrotizing enterocolitis: Year 2004 and beyond. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005; 17[1] 69-80.

Nadejda Codreanu, Ștefan Gațcan, Cristina Murșiev
**EVALUAREA BOLII VARICOASE ÎN CALITATE DE MARKER SUROGAT
AL STĂRILOR TROMBOFILICE ÎN SARCINĂ**

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și Ginecologie
(Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)

SUMMARY

**EVALUATION OF THE VARICOSE VEINS AS A SUROGATE MARKER
OF THE THROMBOFILIC DISORDERS IN PREGNANCY**

Keywords: thrombophilia, pregnancy complications, varicose veins

Background: A successful pregnancy outcome requires an efficient utero-placental vascular circulation. This system may be compromised by disorders of hemostasis associated with a prothrombotic state, such as thrombophilia. Thrombophilic disorders have been attributed to multiple complications that occur in pregnancy, such as preeclampsia, recurrent fetal loss, abruption placentae, still-birth and others. Also, recent studies demonstrated higher incidence of thrombophilia in people with varicose veins, suggesting an association between these diseases.

As the screening of thrombophilia is expensive and the diagnosis is frequently established very late, when complications are installed, in this study we aimed to evaluate the relevance of using the varicose veins as an indirect marker of thrombophilia, the presence of which could lead to an early suspicion of the disorder and resulting in an early diagnosis, prophylaxis and treatment, reducing costs and morbidity in the same time.

Materials and methods: The case control study is based on the data of 140 pregnant women admitted in the Department of Obstetrics of The Institute of Mother and Child in the period of 2011-2014. They were evaluated from the perspective of their obstetrical complications suggestive for thrombophilia in the past and present pregnancies.

Results: The study of the anamnesis of the past pregnancies revealed a generally bigger number of obstetrical complications in the group of women with varicose veins. Statistically significant data was obtained for the incidence of stagnated pregnancy, found 7 times more often (10% of women from the main group vs 1,4% women from the control group, $t=2,2333$, $p<0.05$) and preeclampsia, found 5 times more often (15.7% versus 2.9%, $t=2.2333$, $p<0.05$) in women with varicose veins. During the current pregnancy, these women developed the following disorders more frequently: hypertensive pregnancy disorder- 3 times more often (17,1% versus 5,7%, $t=2.8822$, $p<0.01$), and 5 times more often venous thrombosis (15,7% versus 2,9%, $t=2,2333$, $p<0.05$) and intrauterine growth restriction (20,0% versus 4,3%, $t=2.9288$, $p<0.01$). Also, in the control group we weren't able to identify cases of pulmonary thromboembolism and abruption placentae. When we evaluated the risks of developing complications, we found out that in the main group women had a 3,41 fold higher risk to have a hypertensive pregnancy disorder ($OR=3,41$, $CI\ 95,0\%: 1,043-11,169$, $p<0,01$, $AR\%=70,7$), a 6,34 fold higher risk to develop venous thrombosis ($OR=6,34$, $CI\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p<0,01$; $AR\%=84,2$), a 5,58 fold higher risk for intrauterine growth restriction ($OR=5,58$, $CI\ 95,0\%: 1,527-20,415$, $p<0,01$; $AR\%=82,1$), a 7,7 fold higher risk for stagnated pregnancy ($OR=7,7$, $CI\ 95,0\%: 1,118-24,061$, $p<0,01$; $AR\%=87,0$) and a 6,34 fold higher risk for preeclampsia ($OR=6,34$, $CI\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p<0,01$; $RA\%=84,2$).

Conclusions: During pregnancy, women with varicose veins are more prone to develop thrombophilia associated complications. This leads us to the idea of using the presence of the varicose veins as an early indicator/ surrogate marker of a possible thrombophilic disorder, helping us to establish the diagnosis, begin prophylaxis or adequate treatment faster.

РЕЗЮМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ В КАЧЕСТВЕ СУРРОГАТНОГО МАРКЕРА ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Ключевые слова: тромбофилия, осложнения беременности, варикозное расширение вен

Справочная информация: успешный исход беременности требует эффективного маточно-плацентарного сосудистого кровообращения. Эта важная для плода система может быть скомпрометирована нарушениями свертываемости крови у матери. Они связаны с различными состояниями, которые влияют на гемостаз,

такие как тромбофилия. Тромбофилические расстройства ассоциируются с некоторыми осложнениями беременности, такими как преэклампсия, невынашивание плода, отслойка плаценты и другие. Кроме того, недавние исследования показали высокий уровень тромбофилий у людей с варикозным расширением вен, предполагая связь между этими заболеваниями.

Так как часто диагноз тромбофилии ставится поздно, когда уже успевают развиваться осложнения, как у матери; так и у плода, а высокая стоимость лабораторных исследований тромбофилических расстройств ограничивает возможность скрининга, в этом исследовании была поставлена цель определить, релевантно ли считать присутствие варикозных вен в качестве косвенного маркера тромбофилий. Это могло бы обеспечить раннюю диагностику, лечение или же поспособствовать принятию профилактических мер для этих расстройств. Вследствие, заболеваемость и затраты на лечение осложнений могут быть существенно сокращены.

Материалы и методы: Исследование основано на данных 140 беременных женщин, поступивших в отделение акушерства Института Матери и Ребенка в период 2011-2014 гг. Они были оценены с точки зрения акушерских осложнений настоящей и прошлых беременностей, которые могли бы указывать на присутствие тромбофилии.

Результаты: Исследование анамнеза предыдущих беременностей указали на большее количество акушерских осложнений в группе женщин с варикозным расширением вен. Статистически значимые данные были получены для случаев стагнации беременности, которая развивалась 7 раз чаще (10% женщин из основной группы против 1,4% женщин из контрольной группы, $t = 2,2333$, $p < 0,05$) и преэклампсии, присутствующей в 5 раз чаще (15,7% против 2,9%, $t = 2,2333$, $p < 0,05$) у женщин с варикозом. Во время текущей беременности, у этих же пациенток наиболее часто присутствовали следующие нарушения: гипертензивные расстройства беременности - в 3 раза чаще (17,1% против 5,7%, $t = 2,8822$, $p < 0,01$), а так же в 5 в 3 раза чаще венозный тромбоз (15,7% против 2,9%, $t = 2,2333$, $p < 0,05$) и внутриутробная задержка развития плода (20,0% против 4,3%, $t = 2,9288$, $p < 0,01$). Кроме того, в контрольной группе мы не смогли идентифицировать ни одного случая тромбоза легочной артерии или отслойки плаценты. Когда оценивался риск развития осложнений, мы выяснили, что в основной группе женщин риски развития в 3,41 раз выше для гипертензивных расстройств беременности ($OR = 3,41$, $IC\ 95,0\%: 1,043-11,169$, $p < 0,01$, $AR\% = 70,7$), в 6,34 раз выше для венозного тромбоза ($OR = 6,34$, $IC\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p < 0,01$; $AR = 84,2\%$), в 5,58 раз выше для внутриутробной задержки развития плода ($OR = 5,58$, $IC\ 95,0\%: 1,527-20,415$, $p < 0,01$; $AR = 82,1\%$), в 7,7 раз выше для стагнации беременности ($OR = 7,7$, $IC\ 95,0\%: 1,118-24,061$, $p < 0,01$); $AR\% = 87,0$) и в 6,34 раз выше для преэклампсии ($OR = 6,34$, $IC\ 95,0\%: 1,35-29,761$, $p < 0,01$; $AR\% = 84,2$).

Выводы: Во время беременности, женщины с варикозным расширением вен более склонны к развитию осложнений, связанных с тромбофилиями. Это позволяет еще с первых осмотров подозревать у них эти расстройства, и в дальнейшем раньше принимать профилактические и терапевтические меры.

Introducere: Trombofiliiile reprezintă un spectru larg de patologii hipercoagulante, dobândite sau cu transmitere ereditară, care predispon un individ spre formarea trombozelor în vase de diferit calibru. Pe de altă parte, sarcina este o stare de hipercoagulare fiziologică, perioada în decursul căreia pot fi identificate valori crescute pentru practic toți factorii de coagulare, în special VII, VIII, factorul Von Willebrand, fibrinogenul, trombocitele, protrombina și D-dimerii. Analizând datele literaturii de specialitate, putem afirma cu certitudine că trombofiliiile au impact ponderabil asupra sănătății reproductive. Legătura între trombofilii și morbiditatea și mortalitatea în sarcină este una bidirecțională, cu repercusiuni atât materne (precum complicațiile tromboembolice, preeclampsia etc.) cât și fetale (precum avorturile recurente, sarcinile stagnante, hipotrofia fetală, etc.).

Impactul general al trombofiliiilor este redus în rândurile populației generale, majoritatea pacienților diagnosticați nu fac niciodată fenomene trombotice. În cadrul sarcinii, însă, aceste stări necesită o atenție

deosebită, în special în condițiile în care complicațiile trombotice reprezintă a doua cauză de mortalitate maternă în lume, după hemoragia obstetricală. Recent, s-a constatat că pacienții cu boală varicoasă au o prevalență semnificativ crescută a trombofiliiilor unice sau multiple în comparație cu cazurile control pentru vârsta și sexul corespunzător care nu au evidență clinică sau Doppler de patologie venoasă a membrilor inferioare. Aceste rezultate susțin ipoteza că trombofiliiile predispon la dezvoltarea refluxului venos în vasele superficiale și profunde ale membrilor inferioare.

Generalizând cele spuse anterior, efectuarea unor teste screening la toate femeile gravide nu numai că nu aduce un beneficiu clinic net, dar și au un cost exagerat, în special în condițiile țării noastre. Astfel, cercetătorii în domeniu au încercat să studieze particularitățile femeilor cu trombofilii care au avut complicații trombotice și să evidențieze factorii de risc, care ar putea servi ca indicatori ai necesității administrării profilactice de antiagregante și anticoagulante. Un relativ ușor decelabil criteriu, care nu necesită

analize și investigații, ci doar o evaluare clinică, este prezența dilatării varicoase a venelor. În acest context, boala varicoasă în calitate de marker al trombofiliilor deschide noi perspective de abordare a stărilor trombofilice, oferind șansa unui management precoce, mai eficient și, nu în ultimul rând – mai puțin costisitor al patologiei în cauză și al complicațiilor ei.

Scopul studiului: Evaluarea bolii varicoase în calitate de marker surrogat al stărilor trombofilice în sarcină.

Material și metode: Pentru realizarea scopului propus am utilizat un studiu tip caz-control, retrospectiv, echilibrat. În studiu au fost incluse 140 de paciente, divizate în 2 loturi: lotul de bază - gravide cu boală varicoasă, și lotul control - gravide fără boală varicoasă. Toate pacientele au fost internate în secțiile Obstetricală 1 și Obstetricală 2 ale Maternității Institutului Mamei și Copilului în perioada 2011-2014. Drept *critierii de includere* au servit:

Lotul 1

- Sarcină
- Boală varicoasă a membrelor inferioare

Lotul 2

- Sarcină terminată
- Absența bolii varicoase a membrelor inferioare

Criteriile de excludere, pentru ambele loturi (Lotul 1 și Lotul 2) au constituit:

- Prezența oricăror boli materne în acutizare/ severe asociate ce ar putea influența cursul sarcinii, cu excepția patologiilor sugestive pentru trombofilii: hipertensiune indusă de sarcină, dezlipire de placentă, tromboze arteriale/venoase, fenomene tromboembolice, retard de dezvoltare intrauterină, preeclampsie ușoară/ severă

- Factori de risc adiționali : obezitatea > gr 2, fumatul, alcoolismul, narcomania

- Anomaliile cromozomiale fetale

Datele clinico-paraclinice ale pacientelor au fost selectate conform unui chestionar cu 14 întrebări, identic pentru amândouă loturi, care au avut rolul de a scoate în evidență antecedentele obstetricale și evenimentele sarcinii actuale sugestive pentru trombofilii. Datele au fost prelucrate utilizând metodele: istorică, epidemiologică, analitică, matematică, de comparație.

Rezultate: Femeile incluse în loturile de studiu aveau vârsta medie de 27,8 ani (lotul 1) și 28.8 ani ($t=1,0416$, $p>0,05$), cu vârstele minime de 20 și maximă de 35 ani în ambele loturi. Pentru majoritatea pacientelor din lotul de bază (77,1%) și lotul de control (80.0%) termenul sarcinii s-a încadrat în intervalul 37-41 de săptămâni ($t=0,4182$, $p>0,05$). Astfel, la termen au născut 82,9% de gravide din lotul 1 și 80% din lotul 2 ($t=0,4417$, $p>0,05$). Pentru acești 3 parametri nu a fost stabilită diferență semnificativă statistic. Nașterea a fost rezolvată per vias naturalis pentru 70% gravide din lotul de bază și 84,3% din lotul control ($t=2,0448$, $p<0,05$), iar prin operație cezariană

30% respectiv 15,7% ($t=2,0448$, $p<0,05$), ceea ce reprezintă o diferență statistică semnificativă. Astfel, în lotul 1 în comparație cu lotul 2 mai multor femei le-a fost efectuată operație cezariană (30% versus 15,7%, $t=2,0448$, $p<0,05$). Sub aspectul parității, numărul mediu de sarcini a fost de 2,4 pentru lotul 1 și 2,3 pentru lotul 2 ($t=0,1776$, $p<0,05$), iar numărul mediu de nașteri - 2,0 respectiv 2,1 ($t=0,6143$, $p<0,05$) ceea ce confirmă omogenitatea loturilor din acest punct de vedere. Analiza parametrilor coagulării nu a scos în evidență diferențe statistic semnificative. Astfel, pentru indicii timpul de coagulare, protrombină și fibrinogen au predominat valorile în limitele normei. Doar un număr nesemnificativ de paciente au avut valori crescute sau micșorate ale acestor parametri. Vom menționa că pentru fibrinogen nu au fost identificate valori mai mici decât norma.

Generalizând, vom spune că deși s-ar părea că trebuie să existe diferențe cel puțin de vârstă și paritate pentru categoriile de paciente cu și fără boală varicoasă ce dezvoltă complicații sugestive pentru trombofilii, acestea lipsesc, loturile fiind omogene. Unica diferență identificată a fost că femeile cu boală varicoasă au suportat mai des operație cezariană (30% versus 15,7%, $t=2,0448$, $p<0,05$), fapt care ne sugerează prezența mai frecventă a anumitor riscuri pentru nașterea per vias naturalis sau indicații pentru terminarea urgentă a sarcinii.

Pentru evaluarea femeilor din perspectiva sănătății lor reproductive, am determinat numărul de antecedente obstetricale complicate (AOC). În lotul femeilor cu boală varicoasă au predominat cazurile cu 1 AOC (38,6% versus 21,4% femei, $t=2,2668$, $p<0,05$) și cu 2 AOC (27,1% versus 20,0% femei, $t=0,4182$, $p<0,01$), deasemea am depistat un număr semnificativ mai mare de femei cu 3 AOC (8,6% versus 1,4%, $t=1,9816$, $p<0,05$) și cu > 4 AOC (doar în lotul de bază 2,9%, $t=1,4459$, $p<0,05$). În lotul control, cele mai multe femei nu au avut AOC, numărul cazurilor cu 1, 2, 3 AOC a fost semnificativ mai mic, iar paciente cu >4 AOC au lipsit. Datele obținute au demonstrat numărul general mai mic al AOC în lotul femeilor fără boală varicoasă. (fig. 1)

Structura antecedentelor obstetricale complicate a constat din patologiile: avort spontan precoce (1, 2 și 3 avorturi), antecedente trombotice, preeclampsie ușoară/severă, sarcină stagnată, mortalitate perinatală. Am stabilit o diferență statistic semnificativă pentru incidența *sarcinii stagnante*: 10% de gravide din lotul 1 și 1,4% din lotul 2 ($t=2,2333$, $p<0,05$), precum și incidența *preeclampsiei ușoare/severe* 15,7% de gravide din lotul 1 și 2,9% din lotul 2 ($t=2,2333$, $p<0,05$), ceea ce demonstrează că femeile cu boală varicoasă dezvoltă mai frecvent aceste patologii asociate cu trombofiliile în comparație cu femeile fără boală varicoasă.

Generalizând aceste date, vom menționa că femeile cu boală varicoasă dezvoltă mai frecvent și în

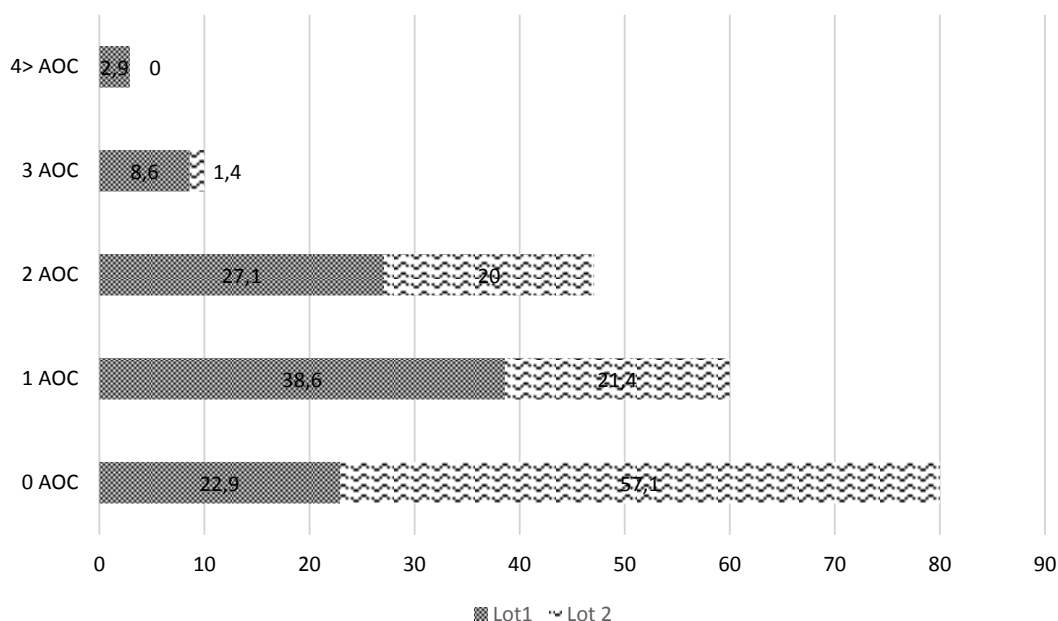


Figura 1. Frecvența AOC în loturile de cercetare (%).

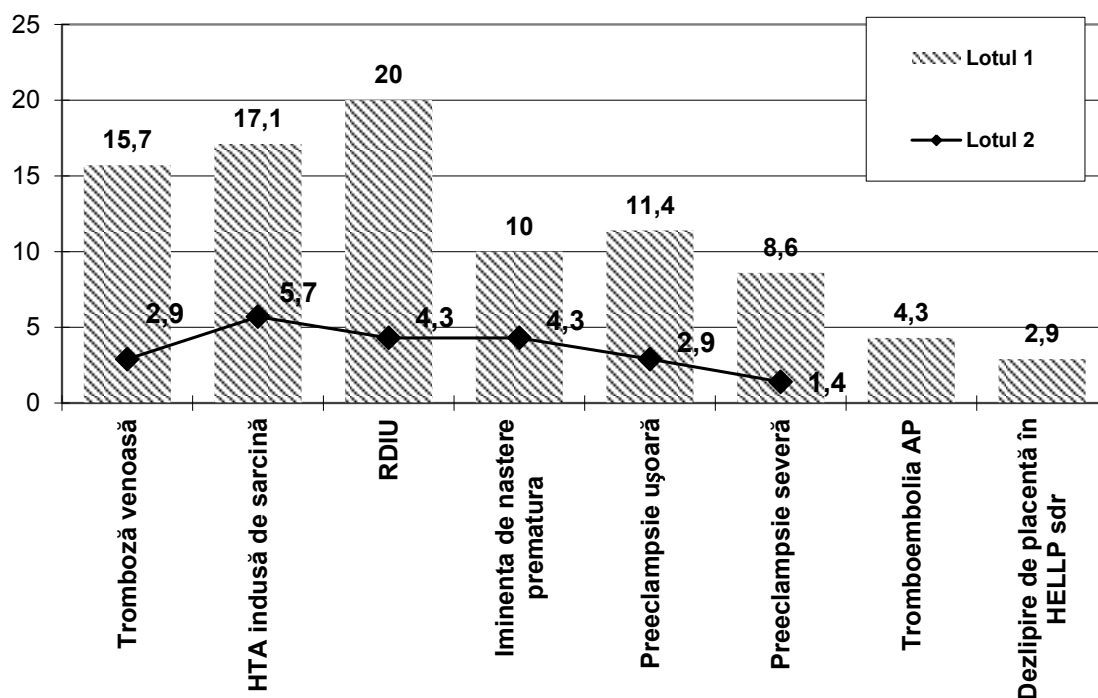


Figura 2. Structura complicațiilor sarcinii actuale în loturile de cercetare

număr mai mare (date pentru sarcina stagnată și preeclampsie) aceste complicații asociate cu trombofiliile în comparație cu femeile fără boală varicoasă.

Studiul anamnezei sarcinii actuale a scos în evidență 11 complicații sugestive pentru trombofilii, rezultate statistice semnificative obținându-se pentru 5: hipertensiunea indusă de sarcină, tromboza venoasă, retardul de dezvoltare intrauterină, sarcina stagnată și preeclampsia din AOC. (fig. 2)

Pentru pacientele investigate a fost calculată pro-

abilitatea de apariție a complicațiilor după indicatorul RP/OR (raportul probabilității/ odd ratio) și RA (riscul atribuabil). Așadar, gravidele cu boală varicoasă (lotul 1), în comparație cu gravidele fără boală varicoasă (lotul 2), au riscul de a dezvolta:

- *Hipertensiune indusă de sarcină* de 3,41 ori mai mare (RP=3,41, Î 95,0%: 1,043-11,169, p<0,01), iar RA%=70,7%, deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 70,7 % de cazuri de hipertensiune indusă de sarcină depistate.

• **Tromboză venoasă** de 6,34 ori mai mare (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$), iar RA%=84,2% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 84,2% de cazuri de tromboză venoasă depistate.

• **Retard de dezvoltare intrauterină** de 5,58 ori mai mare (RP=5,58, Î 95,0%: 1,527-20,415, $p<0,01$), iar RA%=82,1% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 82,1% de cazuri de RDIU depistate.

• **Sarcină stagnată** de 7,7 ori mai mare (RP=7,7, Î 95,0%: 1,118-24,061, $p<0,01$), iar RA%=87,0% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 87,0% de cazuri de sarcină stagnată depistate.

• **Preeclampsie** de 6,34 ori mai mare (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$), iar RA%=84,2% , deci prezența bolii varicoase la femeile gravide este responsabilă de 84,2% de cazuri de tromboză venoasă depistate.

Pentru 2 complicații între care nu a fost stabilită diferența (incidența fiind 0 în lotul de control) a fost calculată probabilitatea apariției complicațiilor după indicatorul diferența Mantel Haenszel. Astfel, pentru tromboembolia ramurilor mici AP $D_{MH} = 4,53$, $p=0,03325$; pentru dezlipirea de placentă în cadrul HELLP sdr $D_{MH} = 3,01$, $p=0,08289$. Pentru dezvoltarea acestor complicații boala varicoasă nu reprezintă un factor de risc în acest studiu.

Concluzii:

1. Studiul a demonstrat valori statistice semnificative la evaluarea AOC, în lotul cu boala varicoasă față de cel sănătos, numărul AOC predominând de $\approx 1,5$ ori (*zero AOC: 22,9% vs 57,1%*, $t=2,9669$, $p<0,01$; *1 AOC: 38,6% vs 21,4%*, $t=2,2668$, $p<0,05$; *2 AOC: 27,1% vs 20,0%*, $t=0,4182$, $p<0,01$). În structura morbidității, **sarcina stagnată** a fost constatată de ≈ 7 ori mai frecvent (*10% vs 1,4%*, $t=2,2333$, $p<0,05$), iar **preeclampsia** de ≈ 5 ori mai frecvent (*15,7% vs 2,9%*, $t=2,2333$, $p<0,05$).

2. În sarcina actuală, gravidele cu boală varicoasă au dezvoltat de 3 ori mai frecvent **hipertensiune indusă de sarcină** (*17,1% vs 5,7%*, $t=2,8822$, $p<0,01$) și de 5 ori mai frecvent **tromboză venoasă** (*15,7% vs 2,9%*, $t=2,2333$, $p<0,05$) și **retard de dezvoltare intrauterină** (*20,0% vs 4,3%*, $t=2,9288$, $p<0,01$), date statistice veridice. Mai mult ca atât, au fost depistate tromboembolia AP ($DMH = 4,53$, $p=0,03325$) și dezlipirea de placentă în cadrul HELLP-sindromului ($DMH = 3,01$, $p=0,08289$), absente în lotul de control, însă pentru demonstrarea asocierii lor este necesară extinderea studiului.

3. Pentru femeile cu boală varicoasă, riscul de a dezvolta complicații este mai mare, crescând de 6,34 ori pentru **hipertensiunea indusă de sarcină** (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$, iar

RA%=84,2%), de 5,58 ori pentru **retardul de dezvoltare intrauterină** (RP=5,58, Î 95,0%: 1,527-20,415, $p<0,01$, RA%=82,1%), de 6,34 ori pentru **tromboza venoasă** (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$, RA%=84,2%), de 7,7 ori pentru **sarcina stagnată** (RP=7,7, Î 95,0%: 1,118-24,061, $p<0,01$, RA%=87,0%), de 6,34 ori pentru **preeclampsie** (RP=6,34, Î 95,0%: 1,35-29,761, $p<0,01$, RA%=84,2%), comparativ cu cele sănătoase.

4. Generalizând, în cadrul studiului au fost stabilite date statistice semnificative ($p<0,01-0,05$) care susțin că femeile cu boală varicoasă prezintă numeroase tangențe în patternul complicațiilor sarcinii cu femeile cu trombofilii, ceea ce coincide cu datele științifice mondiale. Acest fapt este sugestiv pentru asocierea patologiilor în cauză și posibilitatea utilizării maladiei varicoase în calitate de marker surogat al stărilor trombofilice.

Bibliografie

1. Cerneca F., Ricci G., Simeone R., Malisano M., Alberico S., and Guaschino S., Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis, European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology, vol. 73, no. 1, pp. 31–36, 1997.

2. Ghid clinic pentru obstetrică și ginecologie: Boala tromboembolică în sarcină și lăuzie, pag 8 //http://www.ghidurclinice.ro //

3. Harris Emma. UK guidelines for thrombophilia testing, p.24-29

4. James H., Jamison M. G., Brancazio L. R., and Myers E. R., “enous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality,”Thrombosis and Haemostasis, vol. 124, no. 3, pp. 489–501, 1999.

5. Kupferminc Michael J. Thrombophilia and pregnancy. // Reproductive Biology and Endocrinology 2003, 1:111 (2):10.1186/1477-7827-1-111 // [PubMed]

6. Kupferminc Michael J., M.D., Amiram Eldor, M.D., Nitzan Steinman, M.D., Many Ariel, M.D., Amiram Bar-Am, M.D., Ariel Jaffa, M.D., Gideon Fait, M.D., and Lessing Joseph B., M.D. Increased Frequency of Genetic Thrombophilia in Women with Complications of Pregnancy// N Engl J Med 1999; 340:9-13 January 7, 1999 DOI: 10.1056/NEJM199901073400102 // [PubMed]

7. Lin J., August P. “Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis.”// Obstet Gynecol. 2005 Jan;105(1):182-92. [PubMed]

8. Macklon N. S., Greer I. A., “The deep venous system in the puerperium: an ultrasound study,” British Journal of Obstetrics and Gynaecology, vol. 104, no. 2, pp. 198–200, 1997. [PubMed]

9. National Institute for Health and Clinical Excellence 2012, UK // NICE guidance. Venous thromboembolic

diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing [PubMed]

10. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, et al. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. // *Blood*. 2002;100(3):1060–1062.

11. Pabinger, H. Grafenhofer, P. A. Kyrle et al., Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism, *Blood*, vol. 100, no. 3, pp. 1060–1062, 2002.

12. Rey Eveline, Kahn Susan, Michele David, Shrier Ian. Thrombophilic disorders and fetal loss, a meta-analysis. // *THE LANCET*, Vol 361, March 15, 2003 p. –p 901-p. 908

13. Rodger MA1, Walker MC, Smith GN, Wells PS, Ramsay T, Langlois NJ, Carson N, Carrier M, Rennicks White R, Shachkina S, Wen SW. Is thrombophilia associated with placenta-mediated pregnancy complications? A prospective cohort study. // *Best Practice and Research*, vol. 19, no. 3, pp. 181–169, 2005.

© Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria

Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria
**STAREA BACTERIOCENOZEI INTESTINALE CA FACTOR
DE SEMNALIZARE A DEREGLARILOR ÎN SĂNĂTATE**

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM
(director – conf.cerc. dr. biol. Valentina Ciochină)*

SUMMARY

CONDITION OF THE INTESTINAL BACTERIOCENOZIS AS THE FACTOR ABOUT HEALTH DEREGLATION

Key-words: condition, intestinal bacteriocenosis, quantitative level, dysbiosis, health deregulation.

Background: *On the basis of previous research findings and views on the existence of three states bacteriocenosis of the intestine (sanogenic, intermediate and pathological) was proved the feasibility of using its intermediate state (dysbiosis) as a signal of health disorders in the body.*

Material and methods: *In two series of experiments were examined the contents of the intestine. Were quantified the indicators of individual representatives of the intestinal microflora, in various states of the state Bacteriocenosis of the intestine.*

Results: *The research results of the two series of experiments confirmed the possibility of recommending the use of the quantitative level of the studied genera of microorganisms for signaling the current state of health of the digestive tract (sanogenesis or pathological). The latter condition may be intermediate or final, and is expressed in the form of intestinal dysbiosis or general disorders (diarrhea).*

Conclusion: *Bacteriocenosis of intestinal condition (sanogenic or pathological, as intermediate and final) characterizes the level of health of the body (high or poor). The status of intestinal dysbiosis and disorders in the form of diarrhea can be presented as specific indicators of the presence of pathological changes in health condition.*

The most informative is the existence of a permanent link between the health of the organism and the number of negative changes in the intestinal microflora. In this case is recommend to see the state of intestinal dysbiosis as a factor which signals the emergence of health irregularities.

РЕЗЮМЕ

СОСТОЯНИЕ БАКТЕРИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА КАК ФАКТОР СИГНАЛИЗАЦИИ НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ.

Ключевые слова: *Условия, бактериоценоз кишечника, количественный уровень, дисбиоз, нарушения здоровья.*

Актуальность: *На основе прежних результатов исследований и мнения о существовании трех стояний бактериоценоза кишечника (саногенное, промежуточное и патологическое) доказана целесообразность использования промежуточного его состояния (дисбактериоза) в качестве сигнала о нарушении здоровья организма.*

Материал и методы исследований: *В двух сериях опытов изучалось содержимое кишечника. Определяли количественные показатели отдельных представителей кишечной микрофлоры при различных состояниях бактериоценоза кишечника.*

Rezultate: Rezultatele studiilor a două serii de încercări au confirmat posibilitatea recomandării utilizării nivelului cantitativ al speciilor de microorganisme pentru a semnaliza starea sănătății tractului digestiv (sanogenă sau patologică). Starea sănătății poate fi intermediară sau patologică. Starea intermediară este caracterizată de faptul că starea intermediară a acesteia, la fel, este patologică pentru că se caracterizează prin schimbări negative în nivelul numeric al microflorei intestinale, mai ales, al reprezentanților ei obligativi (din genurile Bifidobacterium și Lactobacillus), ce diminuează esențial, provocând dismicrobism [2, 3, 6, 7]. De asemenea, s-a constatat că starea de dismicrobism intestinal apare și în cazul influenței excesive asupra macroorganismului a diversilor factori stresogeni [6]. Cele expuse au stat la baza opiniei că starea bacteriocenozei intestinale poate fi atât intermediară, cât și finală. Starea de dismicrobism poate fi considerată ca o consecință negativă a acțiunii factorilor stresogeni [4-6], iar cea de disfuncție diareică – o consecință a duratei lungi de existență a stării intermediare (7-10 zile) [5, 7].

Concluzii: Starea sănătății bacteriocenozei (sanogenă sau patologică, fiind intermediară și finală) caracterizează nivelul sănătății organismului (sănătos sau bolnav). Starea sănătății bacteriocenozei și disfuncțiile în formă diareică pot fi prezentate ca indicatori specifici pentru starea sănătății bacteriocenozei în organism.

Cel mai informativ este existența unei legături constante între starea sănătății organismului și modificările cantitative ale microflorei intestinale, ceea ce recomandăm starea sănătății bacteriocenozei ca factor de semnalizare a apariției și evoluției disfuncțiilor în organism.

Introducere. În cadrul cercetărilor Institutului de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM s-a constatat că bacteriocenoza intestinală poate fi în stare sanogenă, intermediară și patologică. Lucrările noastre precedente atenționează asupra faptului, că starea intermediară a acesteia, la fel, este patologică pentru că se caracterizează prin schimbări negative în nivelul numeric al microflorei intestinale, mai ales, al reprezentanților ei obligativi (din genurile Bifidobacterium și Lactobacillus), ce diminuează esențial, provocând dismicrobism [2, 3, 6, 7]. De asemenea, s-a constatat că starea de dismicrobism intestinal apare și în cazul influenței excesive asupra macroorganismului a diversilor factori stresogeni [6]. Cele expuse au stat la baza opiniei că starea bacteriocenozei intestinale poate fi atât intermediară, cât și finală. Starea de dismicrobism poate fi considerată ca o consecință negativă a acțiunii factorilor stresogeni [4-6], iar cea de disfuncție diareică – o consecință a duratei lungi de existență a stării intermediare (7-10 zile) [5, 7].

În continuare noi ne-am propus să studiem posibilitatea utilizării stării bacteriocenozei intestinale în calitate de factor de semnalizare a apariției unor dereglări în sănătatea organismului, ceea ce a constituit scopul prezentei lucrări.

Material și metode. În calitate de material de studiu a servit conținutul intestinal acumulat de la animale de model (purcei) și copii de diversă vârstă. Atingerea

scopului propus a fost posibilă numai după realizarea cercetărilor prevăzute de două serii de experimente. În prima serie au participat un lot de purcei (de 0-30, 31-45, 46-75, 76-105 și 106-135 zile după naștere), iar în a doua – un lot de copii (de 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 și 13-14 ani). În ambele serii loturile cu nr.I s-au considerat ca martor, iar cele cu nr.II și III – experimentale. Componenta microbiană a conținutului intestinal s-a determinat prin metode microbiologice clasice [1, 6]. Indicii cantitativi ai microorganismelor aparținente la genurile Bifidobacterium, Lactobacillus, Escherichia, Proteus și familia Streptococcaceae s-au studiat prin inocularea mostrelor diluate (de la 10^{-1} până la 10^{-9}) pe medii nutritive agarizate, fiind electiv pentru fiecare gen de microorganisme determinat. Incubarea ulterioară s-a efectuat la temperatura de $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$ pe parcursul a 24-72 ore în condiții aerobe și anaerobe. Calcularea datelor obținute a prevăzut înmulțirea numărului coloniilor de microorganisme crescute pe medii nutritive agarizate la diluția mostrei inoculate și la final – logaritmul zecimal. Diferența a reflectat rezultatele obținute în loturile experimentale comparativ cu cele din lotul-martor.

Rezultate și discuții. Datele cercetărilor microbiologice ale mostrelor de conținut intestinal (50), acumulat de la animalele de model (din loturile I-III), sunt incluse în tabelul I.

Tabelul 1

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la purcei de diversă vârstă (0-135 zile după naștere) în funcție de starea sănătății lor

Lotul de animale	Genurile de microorganisme	Cantitatea celulelor microbiene la 1g, logaritmi zecimali (log)				
		Vârsta, zile				
		0-30	31-45	46-75	76-105	106-135
I	1	9,38±0,14	9,47±0,10	9,96±0,10	9,13±0,13	8,73±0,11
	2	8,46±0,15	8,54±0,13	8,38±0,14	8,04±0,11	7,27±0,14
	3	7,49±0,13	7,36±0,11	7,20±0,12	7,11±0,15	7,07±0,10
	4	7,17±0,16	6,80±0,14	6,66±0,11	6,53±0,10	6,49±0,13
	5	8,23±0,11	8,65±0,16	8,74±0,13	8,85±0,14	8,77±0,15
	6	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0

II	1	6,59±0,16	6,84±0,17	7,50±0,18	7,49±0,22	7,46±0,21
	2	5,38±0,18	5,65±0,20	6,72±0,19	6,88±0,19	6,50±0,19
	3	8,77±0,21	8,88±0,22	8,95±0,17	8,38±0,21	8,30±0,22
	4	8,53±0,19	8,14±0,16	8,04±0,21	7,80±0,17	7,46±0,20
	5	5,46±0,17	5,88±0,19	7,25±0,18	7,54±0,15	7,65±0,24
	6	3,38±0,24	3,43±0,23	4,17±0,20	5,11±0,18	5,20±0,21
	7	3,46±0,18	3,72±0,17	3,88±0,24	4,13±0,20	4,32±0,23
	8	2,30±0,19	2,62±0,21	3,20±0,19	3,53±0,23	3,64±0,20
	9	1,81±0,21	2,13±0,18	2,53±0,23	3,34±0,24	3,46±0,25
III	1	4,17±0,22	5,46±0,21	5,84±0,25	5,62±0,24	5,50±0,23
	2	3,30±0,20	3,50±0,19	3,47±0,21	3,41±0,23	3,32±0,25
	3	9,20±0,24	9,50±0,21	9,04±0,24	8,90±0,18	8,63±0,22
	4	8,64±0,17	8,53±0,23	8,30±0,19	8,07±0,21	7,82±0,20
	5	5,23±0,24	6,41±0,25	6,60±0,23	6,76±0,25	6,80±0,24
	6	4,17±0,21	4,25±0,20	5,13±0,18	5,20±0,20	5,07±0,23
	7	3,88±0,23	4,13±0,22	4,38±0,21	4,43±0,22	4,54±0,25
	8	3,32±0,19	3,46±0,24	4,17±0,20	4,38±0,23	4,62±0,21
	9	2,46±0,16	2,81±0,21	3,50±0,17	3,77±0,18	3,92±0,23
Diferența valorilor absolute, %, comparativ cu martorul						
II	1	-29,74	-27,77	-24,69	-17,96	-14,54
	2	-36,40	-33,84	-19,80	-14,42	-10,59
	3	+17,08	+20,65	+24,30	+17,86	+17,39
	4	+18,96	+19,70	+21,17	+19,44	+14,96
	5	-33,81	-32,02	-17,04	-14,80	-12,77
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
III	1	-55,54	-42,37	-41,36	-38,44	-36,99
	2	-60,99	-59,01	-58,59	-57,58	-54,33
	3	+22,83	+29,07	+25,55	+25,17	+22,06
	4	+20,50	+25,44	+24,62	+23,58	+20,49
	5	-36,45	-25,89	-24,48	-23,61	-22,46
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00

Notă: Loturile animalelor: I – martor (purcei cu stare sănogenă a sănătății);

II – experimental – (purcei cu stare intermediară – de dismicrobism intestinal); III – experimental (purcei cu stare patologică – cu disfuncții intestinale diareice).

Genurile de microorganisme: 1 – Bifidobacterium; 2 – Lactobacillus; 3 – Echerichia; 4 – familia Streptococcaceae (genurile St reptococcus+Enterococcus+Lactococcus);

5 – Bacteroides; 6 – Proteus; 7 – Staphylococcus; 8 – Clostridium; 9 – Candida.

Analizând datele tabelului 1, observăm că indicii cantitativi ai reprezentanților microbiocenozei intestinale, determinați în procesul investigațional la animalele de model (purcei), sunt în funcție de starea sănătății tubului digestiv. Această afirmație este confirmată de diferența valorilor lor numerice absolute, exprimate în procente. Astfel în lotul II, experimental (cu stare intermediară a bacteriocenozei intestinale sau de dismicrobism) cantitatea bifidobacteriilor la vârsta de 0-30, 31-45, 46-75, 76-105, 106-135 zile după naștere) a diminuat cu 29,74; 27,77; 24,69; 17,96; 14,54%; iar a lactobacililor și bacteroizilor – respectiv cu 36,40;

33,84; 19,80; 14,42; 10,59 și cu 33,81; 32,02; 17,04; 14,80; 12,77% față de lotul-martor. La animalele lotului III – (cu stare patologică a bacteriocenozei intestinale sau de disfuncții intestinale) numărul bacteriilor nominalizate a scăzut și mai pronunțat (respectiv cu 55,54; 42,37; 41,36; 38,44; 36,99; cu 60,99; 59,01; 58,59; 57,58; 54,33 și cu 36,45; 25,89; 24,48; 22,46%). Concomitent cu micșorarea cantitativă a microorganismelor din genurile obligative s-a observat o creștere considerabilă a numărului de bacterii din genurile facultative (de exemplu Escherichia, Proteus și familia Streptococcaceae).

Menționăm că valoarea numerică a escherichiilor în conținutul intestinal al animalelor lotului II la aceleași vârste s-a mărit respectiv cu 17,08; 20,65; 24,30; 17,86 și 17,39%, iar a altor genuri de bacterii chiar cu 100,00%. Ultima este confirmată prin faptul că la animalele lotului martor (clinic sănătoase) proteii, stafilococii, clostridiile și candidelile nu se depistau.

Asemenea schimbări în tabloul numeric al bacteriocenozei intestinale constatate la animalele model

au argumentat necesitatea efectuării aceluiași investigații la copiii. Ele au constituit seria a doua de experimente. S-au cercetat 70 mostre de conținut intestinal acumulate de la copii cu vârstă de 3-4, 5-6, 7-8, 9-10, 11-12 și 13-14 ani.

Rezultatele obținute sunt reflectate în tabelul 2. Ele confirmă legitatea schimbărilor numerice în componența bacteriocenozei intestinale evidențiată la animalele model, fiind identice și la copiii investigați.

Tabelul 2

Indicii cantitativi ai unor reprezentanți ai bacteriocenozei intestinale la copiii investigați

Lotul de copii	Genurile de micro-organisme	Cantitatea celulelor microbiene la 1g, logaritmi zecimali (log)					
		Vârsta, ani					
		3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14
I	1	8,65±0,13	8,59±0,10	8,17±0,14	7,92±0,13	7,87±0,12	7,76±0,11
	2	7,76±0,14	7,88±0,12	7,64±0,11	6,82±0,15	6,53±0,16	6,38±0,12
	3	5,46±0,11	5,76±0,13	5,90±0,15	6,13±0,12	6,32±0,14	6,62±0,16
	4	5,20±0,12	5,38±0,11	5,46±0,13	5,88±0,14	5,90±0,15	6,13±0,18
	5	8,90±0,16	9,17±0,17	8,76±0,12	8,60±0,11	8,46±0,13	8,32±0,14
	6	0	0	0	0	0	0
	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	0	0
	9	0	0	0	0	0	0
II	1	6,53±0,18	6,84±0,15	6,62±0,17	6,49±0,13	6,60±0,12	6,72±0,16
	2	5,65±0,19	5,82±0,17	5,73±0,20	5,64±0,18	5,46±0,15	5,38±0,14
	3	7,95±0,11	9,00±0,14	9,17±0,16	9,25±0,17	9,11±0,19	9,23±0,15
	4	6,30±0,12	7,20±0,16	7,53±0,18	7,86±0,19	7,92±0,17	7,76±0,18
	5	4,46±0,17	5,59±0,18	5,23±0,16	5,30±0,15	5,17±0,18	4,98±0,19
	6	3,20±0,14	3,25±0,12	4,11±0,15	4,17±0,16	4,23±0,20	4,38±0,17
	7	2,88±0,16	2,95±0,19	3,32±0,20	3,73±0,22	3,88±0,12	4,23±0,16
	8	3,64±0,17	3,90±0,21	4,20±0,17	4,43±0,19	4,59±0,15	4,74±0,20
	9	1,17±0,15	1,64±0,20	2,13±0,23	2,32±0,17	2,74±0,16	3,25±0,14
III	1	5,23±0,21	5,77±0,22	5,70±0,25	5,23±0,24	5,61±0,23	5,72±0,26
	2	3,38±0,25	3,62±0,24	3,54±0,21	3,43±0,23	3,82±0,25	3,96±0,20
	3	9,30±0,19	9,53±0,21	9,41±0,26	9,38±0,22	9,30±0,21	9,53±0,23
	4	8,65±0,18	8,77±0,23	8,17±0,20	8,11±0,25	8,04±0,22	7,88±0,21
	5	5,25±0,17	5,45±0,20	5,54±0,24	5,20±0,21	5,20±0,19	5,11±0,18
	6	4,17±0,20	4,20±0,25	5,11±0,19	5,34±0,26	5,25±0,20	5,43±0,19
	7	3,23±0,23	3,65±0,19	3,88±0,22	4,17±0,24	4,43±0,25	4,74±0,21
	8	4,20±0,24	4,72±0,21	5,14±0,20	5,32±0,19	5,62±0,24	5,77±0,23
	9	2,32±0,21	2,59±0,18	2,90±0,23	3,43±0,20	3,65±0,18	3,83±0,17
Diferența valorilor absolute, %, comparativ cu martorul							
II	1	-24,50	-20,37	-18,97	-18,05	-16,13	-13,40
	2	-27,19	-26,14	-25,00	-17,30	-16,38	-15,67
	3	+45,60	+56,25	+55,42	+50,89	+44,14	+39,42
	4	+21,15	+33,82	+37,91	+33,67	+34,23	+26,59
	5	-50,11	-39,04	-40,29	-38,37	-38,88	-40,14
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00

III	1	-39,53	-32,82	-30,23	-30,17	-28,71	-26,28
	2	-56,44	-54,06	-53,66	-49,70	-41,50	-37,93
	3	+70,32	+65,45	+59,49	+53,01	+47,15	+43,95
	4	+66,34	+63,01	+49,63	+37,92	+36,27	+28,54
	5	-41,01	-40,56	-36,75	-39,53	-38,53	-38,58
	6	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	7	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	8	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00
	9	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00	+100,00

Notă: Loturile de copii: I – martor, include copii cu stare sanogenă a sănătății; II –experimental – cu stare patologică (de dismicrobism intestinal); III – experimental cu stare patologică (de disfuncții intestinale diareice).

Genurile de microorganisme sunt identice celor din tabelul 1.

În baza investigațiilor realizate putem afirma că există o dependență a stării sănătății organismului uman și animal de schimbările numerice negative ale microflorei intestinale.

Concluzii:

1. Starea bacteriocenozei intestinale (sanogenă sau patologică, fiind intermediară și finală) caracterizează nivelul sănătății organismului uman și animal (optim sau dereglat).

2. Starea de dismicrobism intestinal și de disfuncții intestinale diareice pot fi considerate ca indici specifici ai existenței dereglărilor patologice ale sănătății.

3. Existența legăturii directe între starea sănătății organismului și schimbările numerice negative în componența microflorei intestinale argumentează faptul de a recomanda starea de dismicrobism ca factor de semnalizare a apariției dereglărilor în sănătate.

Bibliografie

1. Galetchi P., Rusu Galina, Stasii Ecaterina ș.a. Dismicrobismul intestinal la copii. Chișinău. 2001. 42 p.

2 Maria Timoșco, Natalia Florea, Aliona Velciu.

Evidențierea bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal. Recomandare metodică. Chișinău 2010. 25 p.

3. Maria Timoșco, Lucia Popanu, Aliona Velciu.

Explorarea modalităților de evidențiere a stării sănătății tubului digestiv. În: Analele științifice ale USM, seria "Științe chimico-biologice". Chișinău, 2006, p. 80-83.

4. Maria Timoșco.

Starea de dismicrobism intestinal consecință negativă a influenței stresogene asupra macroorganismului. În: Creșterea impactului cercetării și dezvoltarea capacității de inovare. Rezultatele comunicărilor la Conferința științifică cu participare internațională din 21-22 septembrie USM. Chișinău. – 2011. Vol. I. - P.113

5. Sainsus Natalia, Timoșco Maria, Velciu Aliona.

Disfuncțiile diareice și bacteriocenoza intestinală la copii de vârsta fragedă. În: Anale științifice ale USMF „N. Testemițanu”. Ediția VI. Vol. II. Chișinău, 2005, p. 51-55.

6. Timoșco Maria.

Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău. 2005. 172 p.

7. Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciochină Valentina ș.a.

Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. Recomandare metodică Chișinău: 2011. 38 p.

Liudmila Stavinskaia
**MANAGEMENTUL PACIENTELOR CU DEREGLĂRI ALE FUNCȚIEI MENSTRUALE CONDIȚIONATE
DE HEPATITE CRONICE VIRALE**

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernețchi)

SUMMARY

MANAGEMENT OF MENSTRUAL DISORDERS CAUSED BY THE CRONIC VIRALE HEPATIC LESION

Keywords: menstrual disorders, viral chronic hepatitis, hormonal dysfunctions, didrogesteron, femoston.

In the present study, we considered the results of the menstrual disorders treatment of 80 patients, accidentally selected out of a total of 319 patients suffering from viral chronic hepatitis. The selection of the hormonal preparation was made depending on the menstrual disorders, hormonal profile and results of the genitals ultrasonography. The results of the study after 6 months from the beginning of the treatment showed that the selection of the method for correcting menstrual irregularities depends of the degree of the viral hepatitis activity and length of these abnormalities. Duphaston is the selected preparation for correcting the menstrual function at women with the minimum and moderate hepatitis activity degree, favouring the quick recovery of the menstrual cycle in 82.6% of cases. Femoston is recommended for the recovery of serious hormonal dysfunctions, caused by the acute condition of the B or C chronic hepatitis or B+D mixed hepatitis, moderate or severe forms. The high efficiency of the Femoston therapy was observed in 67.74% of cases [RI=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05)].

The clinical researches showed the lack of adverse effects of the Femoston and Duphaston therapies over the metabolism of glucides, lipids and hepatic function, which is important for the long-term administration of preparations on the background of a chronic hepatic disease.

РЕЗЮМЕ

**ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОК С НАРУШЕНИЯМИ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ,
ОБУСЛОВЛЕННЫМИ ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ**

Ключевые слова: нарушения менструальной функции, вирусные гепатиты, гормональный дисбаланс, дидрогестерон, фемостон.

Представлена методика и результаты ведения 80 пациенток с нарушениями менструальной функции, обусловленными хроническими гепатитами вирусной этиологии, отобранных методом случайной выборки из общего числа (n=319) женщин репродуктивного возраста. При выборе метода коррекции нарушений менструальной функции следует руководствоваться степенью активности вирусного гепатита, характером и длительностью течения этих нарушений, а также показателями гормонального профиля и результатами ультразвукового исследования органов малого таза. Лечение предпочтительно начинать с базисной терапии с использованием гепатопротекторов с целью оптимальной компенсации заболевания. Квалифицированное ведение данной категории больных позволяет нормализовать нарушения МЦ без использования гормональной терапии у 34,61 % пациенток с гепатитом минимальной и умеренной степенями активности. Дюфастон (дидрогестерон) является препаратом выбора для регуляции ритма менструации у женщин с гепатитами минимальной и умеренной степени активности. На фоне его применения было установлено быстрое восстановление полноценного МЦ у 82,06% больных. Оценка результатов гормонального лечения показала эффективность применения препарата Дюфастон в коррекции нарушения МФ у пациенток с сохраненным, но укороченным циклом, олигоменореей, снижая частоту НМЦ на 52% по отношению к традиционной терапии гепатопротекторами. (RR=24,6%; IC=0,52±0,098; X² =15,66(p<0,001), PRE=0,09). Фемостон является эффективным препаратом для коррекции глубоких гормональных нарушений вызванных обострением хронического гепатита В или С тяжелой степени активности или сочетанием гепатита В+Д умеренной или тяжелой форм, проявляющихся гипоменструальным синдромом либо аменореей, с последующими мено-метрорагиями, на фоне гипоэстрогении и гипопрогестеронемии. Позитивное влияние проводимой терапии отмечено у 67,74% больных (RR=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05). В исследовании не выявлено существенных изменений показателей функции печени на фоне гормонотерапии препаратами Дюфастон и Фемостон. Однако, корректирующую гормональную терапию необходимо проводить на фоне поддерживающей гепатопротективной терапии.

Ciclul menstrual adecvat este unul din indicatorii principali ai stării sănătății femeii. Cauzele tulburărilor ciclului menstrual pot fi diverse, iar mecanismul apariției acestor anomalii poate varia considerabil în funcție de nivelul la care s-a produs dereglarea neurohormonală cea mai importantă. Aceiași factori etiologici, în diverse situații patogenetice, pot provoca fie hemoragii uterine patologice, fie, în alte cazuri, amenoree.

Problema hepatitei virale și a dereglărilor ciclului menstrual ce le condiționează, rămâne actuală, fiind determinată de incidența înaltă și de severitatea tulburărilor fiziopatologice caracteristice acestei asocieri. Hepatita virală constituie o problemă serioasă de sănătate atât pe plan mondial, cât și pe plan național. În lume, afecțiunile hepatice ocupă un loc important printre cauzele incapacității de muncă și ale mortalității. Mai mult, se constată o tendință de creștere a incidenței patologiilor hepatice, în special a hepatitelor virale, care anual afectează circa 1 mln de locuitori ai planetei.

În prezent, în lume există peste 350 mln. de purtători ai virusului HBV și aproximativ 200 mln de purtători ai HCV. Conform datelor OMS, numărul femeilor de vârstă reproductivă care suferă de hepatită virală B constituie circa 50 mln. De asemenea, 1 % din populația globului este infectată cu virusul hepatitei C [4, 16]. Cronicizarea procesului are loc în 50-80% din cazuri, în majoritatea acestora fiind vorba de hepatita activă sau de ciroza hepatică. O evoluție mai gravă și un procent mai înalt de cronicizare se constată în cazul asocierii virusurilor B și D, 11,6% din populația Europei fiind purtători ai acestor virusuri și 4,7% din populația Rusiei (CSI) ai antigenului HBs. Aceste date vorbesc despre o răspândire relativ înaltă a afecțiunii.

Republica Moldova este considerată o zonă hiperendemică în ceea ce privește hepatitele: 9% din populație sunt purtători ai antigenului HBs, iar hepatita C reprezintă 30% din totalitatea hepatitelor virale cronice (1,5-5 % din populație). Actul social al afecțiunilor hepatice impune necesitatea studierii intense a acestora.

Ficatul reprezintă unul dintre cele mai importante organe, care menține homeostazia organismului, răspunde de reglarea proceselor metabolice în conformitate cu semnalele neuroreflexe și umorale. Au fost publicate date convingătoare care atestă rolul activ al ficatului în menținerea homeostaziei hormonale [2, 12, 18, 19].

Este cunoscut mecanismul de inactivare a estrogenilor prin interconversia cu ajutorul unor enzime hepatice [15, 19]. Ficatul intervine în procesul de conjugare a estrogenilor, cu formarea produșilor solubili [8]. Metabolismul estrogenilor este supus însă, în anumite condiții, și unui proces de reactivare, ficatul fiind capabil, printr-un proces de rehidrogenare, să realizeze sinteza estradiolului. Reactivarea estradiolului precum și conversia metabolică a estronei în estriol pot să aibă loc numai în prezența progesteronului. Estradiolul se găsește în plasmă sub o formă liberă, care constituie

fracțiunea activă a hormonului, și sub o formă legată de o globulină plasmatică- SHBG (*sex steroid binding globuline*)[12,17]. Această globulină este sintetizată în ficat, sub influența hormonilor estrogeni naturali, etinilestradiolului și a hormonilor tiroidieni. Afecțiunile hepatice, prin deficitul de sinteză hepatică de SHBG și de glicuroconjugare, determină, la o rată de secreție normală de estradiol, manifestări de hiperestrogenemie la femei [5, 8, 10, 17]. În legătură cu rolul menționat al ficatului, unul din simptomele insuficienței sale funcționale sunt modificările hormonale, sub aspectul dereglărilor de ciclu menstrual, manifestate prin amenoree și hipermenoree, meno- și metroragii [7,11,14].

În pofida faptului că în prezent există lucrări ce elucidează hepatita virală și schimbările hormonale (T. Libova, Fredberg et Engel, Grun R, Cruetz, Longcope C. et Simmons), influența hepatitei virale asupra ciclului menstrual feminin nu este studiată pe deplin. Rămân puțin cercetate structura acestei patologii și dependența dereglărilor funcției menstruale de severitatea bolii și a manifestărilor sale biochimice. Nesoluționată este problema reglării optime a ciclului menstrual la femeile cu hepatită cronică și aspectul privind termenul de restabilire a funcției reproductive în diverse încercări de terapie a acestei patologii severe [6, 9, 13, 20].

Scopul studiului a fost cercetarea efectului și alcătuirea schemelor optime de tratament al dereglărilor funcției menstruale apărute pe fond de hepatită cronică virală, a influenței terapiei hormonale asupra evoluției maladiei de bază și evaluarea indicatorilor biochimici ai funcției hepatice.

Material și metode. S-a efectuat un studiu prospectiv controlat randomizat. Au fost cercetate rezultatele tratamentului a 80 de paciente, alese aleator din totalul de 319 bolnave cu hepatită cronică virală, internate în decursul a 2 ani în secțiile de hepatologie ale SCR din orașul Chișinău. Pacientele s-au selecționat pe baza unei anchete special elaborate. Criteriile de includere a lor în studiu au fost: vârsta între 18-40 de ani, prezența în anamneză a dereglărilor ciclului menstrual, lipsa patologiei organelor bazinului mic, a patologiei endocrine asociate. Forma etiologică a hepatitei virale s-a identificat cu ajutorul marcherilor serologici. Activitatea hepatitei a fost stabilită în comun cu medicul-hepatolog pe baza acuzelor, tabloului clinic, indicilor biochimici, datelor ultrasonografiei și scintigrafiei hepatice. Cercetările profilului hormonal au fost efectuate prin metoda de AIE (pentru confirmarea metabolismului hormonilor sexuali – estradiol, progesteron și hormoni hipofizari – FSH, LH, Prolactină). 15 femei sănătoase de vârstă reproductivă cu ciclul menstrual regulat și cu fertilitatea păstrată au constituit grupul de control.

Pacientele selectate au fost divizate în trei subgrupuri în funcție de metoda tratamentului aplicat. Către momentul cercetărilor, toate pacientele au primit o

terapie de bază a hepatitei virale (tratament de detoxicare, imunomodulator, vitaminoterapie). Paciențele din primul subgrup au urmat un tratament tradițional hepatoprotector (Ursofalk), cele din subgrupele 2 și 3 - un tratament hormonal (Duphaston sau Femoston) pe fondul tratamentului hepatoprotector. Alegerea preparatului hormonal s-a efectuat în funcție de dereglările ciclului menstrual și ținând cont de profilul hormonal și rezultatele ultrasonografiei organelor bazinului mic. Analiza comparativă a rezultatelor tratamentului s-a efectuat peste 6 luni de la debutul tratamentului. Drept indici pentru aprecierea eficacității tratamentului au servit succesul clinic al tratamentului, indicii biochimici ai sângelui, probele hepatice, restabilirea ciclului menstrual, temperatura

bazală, concentrația serică de E2 și progesteron.

Rezultatele au fost prelucrate computerizat, cu aplicarea setului de programe statistice Microsoft Excel. Autenticitatea diferențelor parametrilor dintre grupurile și subgrupurile de paciente s-a apreciat pe baza criteriului Pierson (X_2), cu o probabilitate de cel puțin 95% ($p < 0.05$), pe baza riscului relativ (RR) și a intervalului de încredere.

Rezultate și discuții. Dintre formele etiologice depistate în lotul studiat, prevalența maximă a înregistrat-o o hepatita cronică virală B, care a constituit 30%, iar dintre formele evolutive cea mai frecventă a fost forma moderat activă - 38,75%. Distribuția formelor etiologice și evolutive de hepatită cronică este reflectată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de gradul activității și de forma etiologică a hepatitei cronice

Hepatită cronică	Forma minimal activă	Forma moderat activă	Forma sever activă	În total
Tip B	10	5	9	24 (30%)
Tip B+C	8	5	1	14(17,5%)
Tip B+D	5	10	10	25(31,35%)
Tip C	5	11	1	17 (21,25%)
<i>În total</i>	28 (35%)	31(38,75%)	21 (26,25%)	80

Astfel, s-a stabilit preponderența netă a hepatitei virale B (78,85%), cu forma sever activă a hepatitei B și B+D (23,75%).

Vârsta bolnavelor a variat între 18-40 de ani, în medie fiind de 26,0±5 ani. Vârsta la menarhă în primul subgrup a fost cuprinsă între 11-16 ani, constituind în medie 12,9±0,4 ani și fiind asemănătoare cu cea din subgrupurile 1 și 2 (12,6 ±0,3 ani).

Ciclul menstrual s-a menținut regulat numai la 12,5% din femeile cu hepatită virală B, la 11,76 % din femeile cu hepatită C și la 7,14 % din femeile cu forme mixte de hepatită (*tab. 2*). În 80-92% din cazuri, dereglările ciclului menstrual s-au manifestat prin anovulație și au fost mai pronunțate la bolnavele cu hepatită virală C și la cele cu forme mixte de hepatită.

Tabelul 2

Dereglările funcției menstruale la pacientele incluse în studiu în funcție de tipul HV

Tipul de hepatitei	Nr pacientelor	Ciclu menstrual regulat	Dereglările ciclului menstrual		
			Amenoree	Sindrom hipomenstrual	Sindrom hipermenstrual
Tip B	n=24	3(12,5%)	14(58,3%)	7(29,16%)	-
Tip B+C	n=14	1(7,14%)	8(57,14%)	4(28,58%)	1(7,14%)
Tip B+D	n=25	-	23(92%)	-	2(8%)
Tip C	n=17	2(11,76%)	9(52,94%)	6(35,3%)	-
<i>În total</i>	n=80	6(7,5%)	54 (67,5 %)	17 (22,6%)	3(2,4%)

Apreciind starea funcției hepatice în diverse forme de hepatită virală, menționăm schimbări accentuate ale indicilor examinați. Aceasta se referă la majoritatea caracteristicilor cercetate.

Tabelul 3

Caracteristica analizelor de baza ale ficatului la bolnavele cu hepatită virală la începutul studiului

Indici	Lotul de control	Loturi de studiu					
		Hepatita B		Hepatita B+D		Hepatita B+C	Hepatita C
Repartizarea pacienților	n=15	n=15	n=9	n=15	n=10	n=13	n=16
Activitatea hepatitei	Normală	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Minimă și medie

Bilirubină, mmol/l	18,20±0,91	64,4±6,7***	200,0±10,8***	218,0±13,9***	267,1±17,0***	283,5±19,2***	37,8±5,4***
ALAT, mmol/l	0,57±0,05	12,5±0,8	18,8±1,4***	22,9±1,6***	39,2±1,5***	41,5±2,9***	26,4±1,3***
ASAT, mmol/l	0,69±0,14	4,00±0,11***	5,60±0,12***	5,91±0,18***	7,05±0,22***	7,70±0,57***	6,02±0,15***
Proba timol, Un	2,12±0,70	6,80±0,20***	7,60±0,23***	8,90±0,33***	8,00±0,53***	9,71±0,58***	7,6±0,24***
Fosfatază alcalină, Un/l	80,80±14,31	26,50±1,59**	28,70±1,55**	27,81±1,33**	27,59±1,20**	25,96±4,9**	28,74±1,21**
Protrombină	91,25±2,73	72,80±1,36***	74,30±1,32***	70,00±1,01***	72,70±1,08***	72,75±1,02***	73,85±1,04***
Proteina totală, g/l	74,14±3,40	62,40±1,22**	60,00±1,26**	60,00±1,48**	62,92±1,60**	62,59±1,87**	61,6±1,52**
Albumină, g/%	61,76±1,35	40,30±1,82***	40,00±1,90***	42,00±2,22***	40,79±2,20***	40,26±2,41***	41,03±2,21***
Globulină, g/%	38,24±1,35	60,40±1,22***	61,80±1,20***	58,20±1,11***	60,21±2,20***	60,74±2,41***	59,43±1,32***
Glucoză, mmol/l	4,52±0,31	4,20±0,20	4,40±0,40	3,90±0,12	4,10±0,50	4,20±0,35	4,38±0,5
Uree, mmol/l	5,95±1,21	3,50±0,83	3,23±0,96	3,98±0,71	3,61±0,58	3,60±0,76	4,02±0,68
Colesterol, mmol/l	4,78±0,56	2,90±0,33**	2,80±0,32**	2,60±0,21**	3,02±0,25**	2,91±0,30**	3,1±0,22**
LPDJ, Un	503,9±46,7	257,0±23,6***	190,0±15,4***	195,0±25,3***	200,0±28,3***	189,0±32,1***	213,4±26,1***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ în comparație cu grupul de control

Nivelul bilirubinei la pacientele cu hepatită B a constat a fi mărit de 3 ori, comparativ cu grupul de control, iar la pacientele cu forme mixte de hepatită - mai mult de 10 ori. S-a observat un nivel înalt al transaminazelor, de la 10 până la 40 de ori, mai ales în hepatitele mixte B+D. Era redus considerabil nivelul fosfatazei alcaline (27,81 + 1,3 Un/l), al protrombinei, proteinei generale, albuminei. Se observă creșterea globulinelor. Aceleași schimbări le-am constatat și pentru colesterol (până la 2,60±0,21 mmol/l și LPDJ (195,0 ± 25,3 Un), care avea valori reduse la bolnavele cu toate tipurile de hepatită. Analiza datelor obținute demonstrează dependența dereglărilor constatate de tipul și nivelul hepatitei. Așadar, indicele bilirubinei și aminotransferazelor este maxim în formele mixte de hepatită B+D și B+C. Vom menționa, că formele grave de HV sunt însoțite de creșterea considerabilă a acestor indici în comparație cu grupul de control. Nivelul celorlalți indicatori, depinde preponderent de gravitatea hepatitei și nu de forma ei.

Datele prezentate vorbesc despre dereglarea funcțiilor hepatice de detoxifiere (nivelul bilirubinei), sintetice (micșorarea nivelurilor albuminei și protrom-

binei) și enzimatică (creșterea transaminazelor). De asemenea, sunt importante tulburările grave în sinteza globulinelor și metabolismul lipidelor, care participă neconținut la biosinteza hormonilor steroizi și a progesteronului, precum și la transportarea lor.

La examenul ecografic al uterului la bolnavele incluse în studiu nu s-au depistat abateri semnificative de la valorile normale.

În cadrul examenului ultrasonografic s-a constatat o diminuare a M-eco, apreciată la a 13-a zi a ciclului menstrual până la 4,0±0,9 mm la pacientele cu hepatită B, până la 3,0±1,1 mm la cele cu hepatită C și 3,2±0,8 mm la cele cu forme mixte ale hepatitelor. În grupul de control grosimea endometrului în această perioadă a fost de 10,0±0,9 mm. Examenul ecografic al ovarelor a descoperit existența unei multitudini de foliculi mici, cu diametrul de 3-4 mm, lipsa foliculului dominant și a corpului galben la majoritatea bolnavelor cu hepatită virală. Datele cercetărilor ultrasonografice ale organelor bazinului mic au fost comparate cu nivelul gonadotropinelor și al hormonilor ovarieni. Rezultatele cercetărilor hormonale sunt prezentate în tabelul 5.

Tabelul 4

Rezultatele examenului ultrasonografic al uterului la femeile cu HV, până la tratament

Indice	Loturile Lotul de control	Loturile de studiu					
		Hepatita B		Hepatita B+D		Hepatita B+C	Hepatita C
Activitate	Normală	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Gravă	Minimă și medie	Minimă și medie
	n=15	n=15	n=15	n=9	n=15	n=10	n=13
Lungime, mm	72±12,0	76±12,0	74±11,0	70±12,0	72±12,0	72±13,0	71±12,0
Lățime, mm	23±10,0	21±10,0	22±10,0	23±13,0	22±10,0	22±10,0	23±12,0
Grosime, mm	35±21,0	33±15,0	35±11,0	34±10,0	33±10,0	34±10,0	33±11,0
Ecostructura	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă	omogenă
Ecogenitatea	neschimbată	neschimbată	neschimbat	neschimbat	neschimbat	neschimbat	neschimbat
M-eco, mm	10,0±0,9	4,0±0,9 ***	4,2±0,5 ***	3,0±1,1 ***	3,2±1,1 ***	3,2±0,8 ***	3,0±0,8 ***

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ în comparație cu grupul de control

Tabelul 5

Corelația valorilor hormonilor hipofizari în funcție de tipul hepatitei

Hormonii	Valori normale N=15	Tip B	Tip B+C	Tip B+D	Tip C
		N=24	N=14	N=25	N=17
FSH, mME/ml	6,5± 0,33	6,7 ± 0,28	6,62 ± 0,3	6,8±0,26	6,44± 0,29
LH, mME/ml	2,68 ±0,16	2,7 ± 0,07	2,7± 0,08	2,84±0,07	2,49± 0,03
PRL, ng/ml	428,7± 70,4	499,8 ±39,4*	505,3±46,3*	586±23,86*	449,8± 21,9*

* $p < 0,05$ în comparație cu grupul de control

Până la tratament, în toate tipurile de hepatită, nu s-au evidențiat divergențe statistic veridice, comparativ cu grupul de control, în ceea ce privește nivelurile plasmatice ale FSH și LH. În majoritatea cazurilor s-au înregistrat însă niveluri înalte de prolactină.

Analiza detaliată a profilului hormonal al pacienților examinate reflectă un spectru larg de variații

individuale ale conținutului de estradiol (de la 70,3 la 670 nmol/l) și de progesteron (de la 1,42 la 5,5 nmol/l). Hipoestrogenemia predomină la bolnavele cu HBV forma gravă și la cele cu forme etiologice mixte. Concentrația de progesteron a variat de la 1,42 la 7,42 nmol/l la 67,5% (54) din paciente, ceea ce indică o hipoprogesteronemie esențială (tab. 6).

Tabelul 6

Concentrația plasmatică de estradiol și progesteron (până la tratament)

Parametri	Faza ciclului	Valori normale	Nr de cazuri	Valoare minimă	Nr de cazuri	Valoare maximă
Estradiol, nmol/l	Foliculară	0,17±0,01	17 (24,28%)	0,21±0,026***	9 (12,85%)	0,46±0,03**
	Luteinică	0,51±0,007	28 (40%)	0,58±0,06**	12 (17,14%)	0,67±0,005***
Progesteron nmol/l	Foliculară	1,59±0,3	13 (18,57%)	1,12±0,2*	4 (10%)	1,49±0,3*
	Luteinică	29,6±5,8	32 (45,71%)	18,7±3,6*	9 (22,5%)	23,4±3,2*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ în comparație cu grupul de control.

Rezultatele studiului prezent atestă dereglări grave ale tuturor funcțiilor hepatice la pacientele cu hepatită virală și repercusiunea directă a lor asupra țesutului ovarian, ceea ce duce la perturbări în biosinteza hormonilor ovarieni și, respectiv, la dereglări ale ciclului menstrual.

Administrarea tratamentului tradițional hepatoprotector în lotul I (N-26) a permis ameliorarea la maxim

a funcției hepatice deja după șase luni de tratament, urmărindu-se o dinamică satisfăcătoare a indicatorilor biochimici (tab. 7).

După șase luni de la debutul tratamentului, frecvența hemoragiilor aciclice s-a redus, remarcându-se un ciclu menstrual regulat la 32% din bolnave. Nu a fost constatată însă o dinamică pozitivă a modificărilor ecografice ale organelor bazinului mic. La toate

pacientele s-a observat o grosime mică a endometru- lui. În ovare s-au evidențiat foliculii atretici, absența foliculului dominant. Concentrația gonadotropine- lor la trei luni de tratament hepatoprotector, a rămas neschimbată și corespundea nivelului atestat în gru- pul de control. S-a înregistrat o majorare neveridică a estradiolului în prima fază a ciclului menstrual (la

pacientele cu hepatită B nivelul estradiolului atingea 89,7±13,1 nmol/l, la cele cu hepatită C - 82,5±9,8 nmol/l și la cele cu hepatite mixte 81,4±6,3 nmol/l), iar nivelul progesteronului a rămas scăzut comparativ cu grupul de control (5,55±2,20 nmol/l la hepatita C; 5,86±1,86 nmol/l la hepatita B+C).

Tabelul 7

Indicatorii de baza ai funcției ficatului după 6 luni de la începutul tratamentului hepatoprotector în lotul I (N-26)

Indici	Lot de control	Tip B	Tip C	Tip B+C,B+D
	n=15	n=8	n=6	n=12
Bilirubină mcmol/l	18,20±0,91	17,80±1,25	24,60±0,50***	28,47±0,28***
ALAT, mmol/l	0,57±0,05	0,50±0,04	4,56±0,15***	6,54±0,08***
ASAT, mmol/l	0,69±0,14	0,57±0,07	1,64±0,06***	3,58±0,07***
Pr. Timol, Un	2,12±0,70	1,37±0,24	1,95±0,40	2,22±0,24
Fosfataza alcal, Un/l	80,80±14,31	55,27±3,58	45,90±2,33*	37,40±5,01**
Protrombină, %	91,25±2,73	90,50±0,21	96,50±0,91	96,00±0,99
Prot. gener, g/l	74,14±3,40	60,80±1,66**	61,50±1,50**	60,70±1,43**
Albumine, g/%	61,76±1,35	54,50±0,51***	46,20±0,76***	42,00±0,35***
Globuline, g/%	38,24±0,93	48,40±0,93***	52,50±0,90***	56,80±0,48***
Colesterol, mmol/l	4,78±0,56	3,70±0,11	2,46±0,17**	2,21±0,23***

*p < 0,05 **p < 0,01 ***p < 0,001 în comparație cu grupul de control

În lotul II (N-23), corecția dereglărilor menstruale s-a efectuat cu preparatul Duphaston (didrogesteron), câte 10 mg de 2 ori pe zi din ziua a 14-a până în ziua a 28-a a ciclului menstrual. La pacientele din acest lot se notau următoarele dereglări ale ciclului menstrual: oligomenoree cu opsomenoree la 12 paciente (52,17%), hipomenoree cu insuficiența accentuată a fazei luteinice la 39,13% (9) bolnave, proiomenoree la 8,7% bolnave. Analiza clinică a eficacității tratamentului cu Duphaston a evidențiat următoarele: spre sfârșitul a șase luni de tratament, la 11 paciente (47,82%) s-a remarcat restabilirea regularității CM, deși anovulator la 8 bolnave (34,78%), valorile temperaturii bazale și nivelul seric mărit al progesteronului reflectau un ciclu menstrual bis-fazic. Oligomenoreea a persistat la doar 4 paciente cu forme mixte grave ale hepatitei.

În lotul III, corecția dereglărilor CM s-a efectuat conform schemei elaborate, utilizând preparatul combinat Femoston, cu adăugarea din ziua a 14-a până în ziua a 28-a a ciclului a 10 mg de Duphaston, pe fond de tratament hepatoprotector (Ursolfalk). În acest subgrup, la 28 de bolnave (90,3%) s-a atestat amenoree de durată diversă, la 3 paciente s-a descoperit sindromul hipomenstrual. Nivelul seric bazal al estradiolului la 90% din bolnavele grupului prezentat a fost veridic scăzut, constituind în medie 70,3±6,7nmol/l. În ceea ce privește nivelul progesteronului, s-a evidențiat o scădere importantă a acestuia până la 1,42±0,84 nmol/l. Nivelul gonadotropinelor nu se deosebea veridic de nivelul lor în grupul de control, cu excepția

prolactinei, al cărei conținut depășea aproximativ de 2 ori valorile normale și constituia 586±23,86 ng/ml (p<0.05).

Efectul pozitiv după tratamentul hormonal combinat Femoston+Duphaston al pacientelor din lotul III, timp de 6 luni, a fost înregistrat la 67,74% din bolnave. CM regulat a fost constatat la 2/3 din paciente, la celelalte s-au înregistrat hemoragii aciclice (fig. 1).

S-a evidențiat dinamica satisfăcătoare a modificărilor ecografice ale organelor bazinului mic. Era prezintă o tendință de îngroșare a endometruului în faza foliculară tardivă. S-a constatat creșterea concentra-

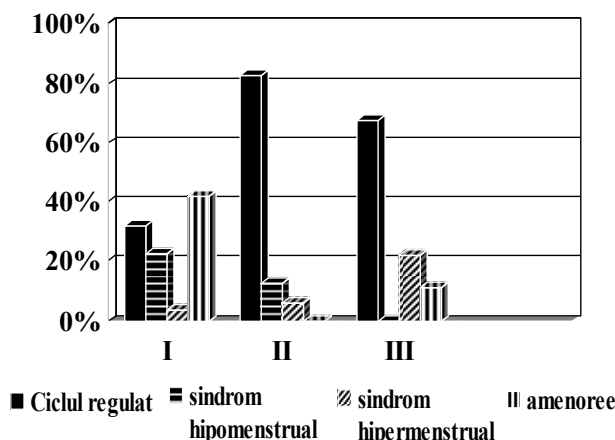


Fig. 1 Caracteristica funcției menstruale în funcție de tratamentul aplicat, pe loturi

ției de estradiol, dar fără atingerea valorilor normale ($M=120,2\pm 5,9$ nmol/l). Nivelul progesteronului a prezentat, de asemenea, o tendință de creștere, atingând în medie $8,8\pm 2,9$ nmol/l.

Pe fond de tratament hormonal combinat Femoston+Duphaston nu s-au observat schimbări esențiale ale parametrilor funcției hepatice. Nivelul transaminazelor a avut tendință de a se mări la debutul trata-

mentului, dar a revenit la valorile inițiale după administrarea hepatoprotectoarelor timp de 3 luni. În decursul tratamentului s-a evidențiat tendința de micșorare a nivelului fosfatazei alcaline, iar concentrația de bilirubină a rămas nemodificată, ceea ce coincide cu datele din literatura de specialitate. Valorile indicatorilor de bază ai funcției ficatului pe fond de terapie hormonală în loturile II și III sunt prezentate în tabelul 9.

Tabelul 8

Rezultatele comparative ale eficacității tratamentului pe loturi

<i>Criteriile de apreciere a eficacității</i>	<i>LOTUL I</i>	<i>LOTUL II</i>	<i>LOTUL III</i>
Parametrii funcției hepatice	+++	++	++
Ciclul menstrual regulat	32%	47,8%	67,7%
Dereglări ale ciclului menstrual	68%	52,2%	32,3%
M-eco al endometrului la a 13-a zi a ciclului	8-9 mm	11-13 mm	12-14 mm
Ciclul menstrual ovulator	-	+ (34,8%)	+ (37,7%)

Tabelul 9

Indicatorii de bază ai funcției hepatice după 6 luni de la începutul administrării terapiei combinate în loturile II și III

<i>Indicele</i>	<i>Lotul de control n=15</i>	<i>Loturile de studiu</i>		
		<i>Lotul I n=26</i>	<i>Lotul II n=23</i>	<i>Lotul III n=31</i>
Fosfataza alcal, Un/l	80,80±14,31	85,38±6,94**	89,43±5,06*	90,00±5,81**
Protrombină, %	91,25±2,73	90,76±1,19**	90,01±1,99**	90,32±2,02*
Prot. generală, g/l	74,14±3,40	76,55±1,80**	72,86±1,62**	66,28±1,43**
Albumină, g%	61,76±1,35	61,49±1,67***	60,04±1,55***	61,16±0,94***
Globuline, g/%	38,24±1,35	38,31±0,67***	32,99±0,99***	38,84±0,94***
Glucoză, mmol/l	4,52±0,31	4,53±0,11*	4,55±0,12*	4,70±0,20**
Uree, mmol/l	5,95±2,21	5,73±0,35*	5,99±0,33**	5,37±0,43**
Colesterol, mmol/l	4,78±0,56	4,74±0,23	4,51±0,23	4,54±0,38
LPDJ, Un	503,96±46,72	516,6±29,2*	526,7±25,7*	546,5±32,2*

$p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$ în comparație cu lotul de control

Cercetările clinice au demonstrat lipsa efectelor nedorite ale Femostonului și Duphastonului asupra metabolismului glucidelor, lipidelor și a funcției hepatice, ceea ce este important în cazul administrării îndelungate a preparatelor pe fondul unei patologii hepatice cronice. Rezultatele obținute demonstrează o îmbunătățire treptată a funcției hepatice, în paralel cu normalizarea funcției ovariene. În același timp, o serie din parametrii funcționali rămân departe de valorile normale. Acest fapt impune necesitatea continuării tratamentului de bază și realizarea tratamentului hormonal ciclic de reabilitare pentru o perioadă de timp mai îndelungată.

După analiza individuală a pacientelor la care tratamentul hormonal ciclic a fost fără efect, s-au evidențiat progresia bolii de bază, replicarea virusului, creșterea transaminazelor, ceea ce indică necesitatea

tratamentului specific antiviral pentru compensarea afecțiunii de bază.

Concluzii

1. Alegerea metodei de corecție a dereglărilor funcției menstruale depinde de gradul activității hepatice virale și de durata acestor dereglări.

2. Pentru compensarea optimală a bolii, tratamentul ar trebui să dezbuteze cu administrarea remediilor hepatoprotectoare de bază. Conduita adecvată permite redresarea dereglărilor funcției menstruale fără utilizarea tratamentului hormonal la 34,61% din pacientele cu hepatită cu activitate minimă sau moderată.

3. Duphastonul reprezintă preparatul de elecție pentru reglarea funcției menstruale la pacientele cu hepatită cu grad minim și moderat de activitate, favorizând restabilirea rapidă a ciclului menstrual în

82,6% cazuri, în lipsa acțiunii negative asupra transaminazelor hepatice și a metabolismului lipidic.

3. Femostonul este un remediu indicat pentru redresarea dereglărilor hormonale grave provocate de acutizarea hepatitei cronice B sau C sau de hepatita mixtă B+D forma moderată sau gravă. Eficacitatea înaltă a terapiei cu Femoston a fost observată la 67,74% de bolnave [RR=0,51; IC=0,34±0,098; X²=5,02(p<0,05)].

5. Evoluția hepatitei a rămas stabilă, nefiind evidențiate schimbări ale parametrilor funcției hepatice pe fondul tratamentului hormonal ciclic cu Duphaston și Femoston.

Bibliografie

1. Bulijescu L, *Bolile ficatului*, vol 1, 1981, Ed. Medicală, București, pp.121-129.

2. Carr BR, *Disorders of the ovary and reproductive tract*. In Williams' Textbook of Endocrinology 8-th ed I.D. Wilson DW Foster Philadelphia, 1992, pp. 733-798.

3. Copeland L.D., *Textbook of Gynecology* W.B.Sanders, Philadelphia, 1993.

4. EASL *International Congress Conference on Hepatitis C. Consensus Statement*// J. Hepatol, 1999, vol. 31 (Suppl.1), pp.3-8.

5. Granger R., *Changes in unbound sex steroids and SGBG capacity during oral and vaginal progesterone administration* AM J.Obste.Gynecol, 144:578, 1982.

6. Grun R., *Growth hormone in females with liver cirrhosis*. Z Gastroenterol, 1989 Jun; 27 (6):331-4.

7. Jabiry-Zieniewicz Z, Wiczynska-Zajac A, Cyganek A, Marianowski L., *Menstrual abnormalities in women with biliary cirrhosis treated with liver transplantation*. Ginekol Pol., 2001, Dec;72(12A):1513-7.

8. Jonson PI, *Sex hormones and the liver*. Clin.Sci., 1984; 66:39.

9. Krawczuk G., *Level of estradiol and progesterone in blood serum during the menstrual cycle in woman with acute hepatitis B*. Endokrynol Pol., 1991;42(3):429-35.

10. Longcope C, Pratt JH, Schneider S, Fineberg E., *Estrogen and androgen dynamics in liver disease*. J Endocrinol Invest, 1990, dec, 7(6):629-34.

11. Murata J.M., *Abnormal genital bleeding and secondary amenorrhea; Common gynecological problems*// J.Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs., 1990., vol 29, N1, pp.26-36.

12. Murialdo G, Menardo G, De Palma D, Falchero M, De Maria A, Calvini P, Perata A, Filippi U, Marengo G., *Binding of sexual steroids to the serum carrier proteins in acute viral hepatitis*. Ann Ital Med Int., 1987, Oct-Dec;2(4):287-93.

13. Niculescu I., *Disfuncțiile menstruale în suferințele hepatice*// Obsterica și ginecologia, XLIX (2001), 141-146.

14. Pope R., *Amenorrhea in women with chronic liver disease*. Gut. 1991; 32:202.

15. Rădulescu C., *Ginecologie*, vol 1, 1989, Ed. Medicală, București.

16. Roudot-Thoraval F., *La femme et le virus de l'hepatite C*. Hepato-Gastro., 2001, N8, pp. 195-199.

17. Selby C., *Sex hormone binding globulin: origin, function and clinical significance*. Ann Clin Biochem, 1990;27:532-41. (7).

18. Speroff L., Glass R.H., Kase N.G., *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 5th ed., Williams & Wilkins, 1994.

19. Milcu Șt.-M., *Ficatul și hormoni*, 1976, Ed. Medicală, București.

20. Либова Т.А., *Менструальная функция женщин, больных гемоконтактным вирусным гепатитом на фоне его этиотропного лечения* // Педиатрия на рубеже веков. Проблемы, пути развития. СПб, 2000, 175.



Irina Sagaidac

ASPECTE CONTEMPORANE ALE PATOGENIEI DECOLĂRII PREMATURE A PLACENTEI NORMAL INSERATE

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie " Nicolae Testemițanu",
Catedra Obstetrică Ginecologie, FECMF (Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)*

Decolarea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) continuă să fie una dintre cele mai grave complicații ale sarcinii și nașterii, care deseori conduce la consecințe grave pentru mamă și făt. Chiar și în condițiile obstetricii contemporane cu utilizarea tehnicilor standardizate și protocoalelor clinice de asistență în sarcină și naștere, frecvența acestei patologii variază destul de mult - de la 0,3-06% [1] la 1,2-1,4% [2,17]. DPPNI determină o rată mare de mortalitate perinatală sau nașterea copiilor într-o stare de asfixie gravă [22]. Rata de mortalitate perinatală variază între 20 și 67% , în funcție de vârsta gestațională, greutatea fetală și gradul de decolare al placentei [1,5,17].

Decolarea de placentă normal inserată este una dintre cauzele majore ale mortalității materne prin hemoragie în timpul sarcinii. Printre cauzele hemoragice ale mortalității materne, DPPNI este pe locul al doilea, după hemoragiile hipotonice și atonice, reprezentând 32,5-42 % cazuri. În structura generală a hemoragiilor obstetricale, rata acestei patologii este de 20-45,1 % și de 45,3 % în cazul gravidelor cu hipertensiune indusă de sarcină. Dezlipirea de placentă este asociată cu o varietate de complicații materne: CID, șoc hemoragic, ruptură uterină, histerectomie, insuficiență renală acută și deces matern [2,4,22].

Diagnosticul de DPPNI se bazează pe prezența unui tablou clinic tipic cu un debut acut, durere localizată, uter hipertonic și sângerare vaginală [1,22].

În pofida progresului în studierea mecanismului DPPNI, nu există încă un punct de vedere unic, privind esența ei, ceea ce complică mult problemele de prevenire și tratament al acestei patologii.

Decolarea de placentă normal inserată pare a fi o afecțiune patologică de origine multifactorială. Etiologia ei nu este pe deplin elucidată.

În prezent sunt publicate tot mai multe date despre factorii materni care participă la realizarea patogenică a DPPNI. Printre ei pot fi menționați sarcina și nașterea la femeile cu vârsta peste 35 ani, nașterile premature, prezența vasculopatiilor, anomaliilor cordonului ombilical, diabetului zaharat. Un rol important revine unor factori cum sunt traumelor abdominale în timpul sar-

cinii, tabagismul, disfuncțiile miometrului și prezența a hematomelelor subcoriale în anamneză [21,24]. Unii savanți apreciază ca factori de risc pentru dezvoltarea DPPNI corioamnionita, avorturile multiple, pierderile recurente de sarcină, patologii autoimune și ruperea prematură a pungii amniotice. Ca factori determinanți ai DPPNI sunt descrise așa stări patologice ca preeclampsia, adenomioza patului placentar, endometrita cronică. DPPNI se dezvoltă mai frecvent pe fondul bolii hipertentive, incompatibilității Rh, sarcinilor gemelare, mortalității antenatale a fătului [1,2,6,11,17,22].

Tot mai frecvent se înregistrează DPPNI în sarcina multiplă sau sarcinile gemelare, al căror număr a crescut considerabil în ultimul deceniu ca urmare a implementării noilor tehnologii reproductive ca fertilizarea in vitro și transferul embrionar. Rata dezlipirilor de placentă este mai mare printre sarcinile monofetale, mai ales la primipare sau în hipertensiunea indusă de sarcină.

G. Savițkii (2011) în lucrările sale consacrate patologiei placentare determină minimum două aspecte ale patogeniei DPPNI. Primul aspect ține de așa - numitul "factor dominant al decolării" care este același în toate cazurile, și anume mărirea presiunii sangvine în sistemul vascular uteroplacentar cu ruptura ulterioară a vaselor membranei deciduale și formarea hematomelelor retroplacentar. La rândul său declanșarea "factorului dominant" este posibilă numai în condițiile unor patologii placentare preexistente determinate de distociile uterine, iminența de întrerupere a sarcinii pe tot parcursul ei, cu prezența sângerărilor vaginale, de ruperea prematură a pungii amniotice, diverse tipuri de hipertensiune de origine centrală sau renală, trombofilii . În patogeneza dezlipirii de placentă rolul principal îi revine disfuncției hipertentive a miometrului, cauza principală a căreia este insuficiența morfologică și funcțională a sistemului vascular uteroplacentar. Apariția markerilor specifici pentru trombogeneză în sistemul vascular uteroplacentar și în spațiul intervilo-zitar trebuie luată în considerare ca semnal de disponibilitate în lansarea DPPNI [24].

Ca mecanisme-cheie care provoacă decolarea de placentă sunt descrise și placentă defectuoasă, insu-

ficiența placentară și uteroplacentară, hipoxia intrauterină a fătului [2,6,11,14].

Spasmul acut al vaselor placentare mici poate precede decolarea placentei. De asemenea, sunt adesea prezente trombozele deciduale asociate cu necroza deciduală și hemoragie venoasă. În unele cazuri, traumele uterine sau decomprimarea rapidă a uterului (uter prea dilatat) pot cauza decolarea, dar în majoritatea cazurilor ea pare a fi consecința unui proces de lungă durată, probabil, din primul trimestru de sarcină [11].

Unii cercetători consideră că DPPNI este precedată de un proces de coagulare intravasculară uteroplacentară. În arterele spiralate pot apărea o varietate de condiții patologice ca formarea cheagurilor sangvine, depunerea de fibrină în spațiul intervillozitar, accidentele ischemice și hemoragice. S-a observat o legătură directă între leziunile arterelor spiralate și dezvoltarea preeclampsiei. Ca urmare a deteriorării vaselor și septurilor intervillozitare, pereții arterelor spiralate pierd elasticitatea și devin foarte fragili chiar la cele mai mici modificări de presiune în vasele uterine sau punga amniotică. Lezarea arterelor spiralate conduce la o perturbare a fluxului sangvin și formarea hematomului retroplacentar [23].

Defectele imunologice pot fi o cauză importantă a dezlipirii de placentă. Aceste defecte declanșează un răspuns inflamator matern excesiv cu eliberare crescută de citokine și inițiază un lanț de evenimente, inclusiv o invazie superficială de trofoblast, remodelare a arterelor spiralate defectuoasă, infarctele placentare și tromboză. Activarea excesivă a sistemului imun poate sugera o expunere în trecut la antigeni majori [14].

Imunitatea mediată celular este suprimată, iar răspunsul imun umoral controlat în sarcina normală, dar nu și în dezlipirea de placentă. Aceste mecanisme pot conduce apoi la respingerea fătului de către sistemul imun al mamei, activarea monocitelor fetale și eliberarea de agenți inflamatori. Celulele trofoblastice interacționează în deciduă cu celulele killer sau receptorii care recunosc combinațiile de antigeni leucocitari umani (ALU).

Rezultatele cercetărilor lui A. Steinborn et al. (2003) demonstrează că nivelurile de ALU reprezintă un factor decisiv pentru evitarea respingerii fătului, acestea fiind diminuate considerabil la femeile cu dezlipire de placentă. Nivelul de antigeni leucocitari solubili trebuie să fie crescut pentru a schimba profilul citokinelor către răspunsul celulelor T helper 2. Interacțiunea defectuoasă între celulele trofoblastice și celulele killer va provoca dereglări ale invaziei trofoblastului și remodelarea defectuoasă a arterelor spiralate în termene mici de sarcină. Aceasta poate conduce la o stare disfuncțională, hipoxică a placentei, la infarctul placentar și tromboză și, în cele din urmă, la inflamație generalizată, în care disfuncția endotelial sistemică este o componentă esențială [14]. Astfel, dezlipirea de placentă poate rezulta din insuficiența

placentației cauzată de răspunsul imun matern eronat către antigenii paternali. O activare excesivă a sistemului imun în dezlipirea de placentă poate sugera și expunerea în trecut la supraantigeni puternici.

Desprinderea de placentă poate fi o manifestare și a unui proces inflamator acut sau cronic [6]. Infecțiile și leziunile tisulare determină o eliberare rapidă de diferiți mediatori bioactivi la interfața materno-fetală [2,11]. Ca urmare, se înregistrează un număr sporit de neutrofile și macrofage în placentele femeilor cu DPPNI comparativ cu grupul de control [1]. Stresul oxidativ și produsele ce apar ca rezultat al activării vasculare și al coagulării, cum ar fi trombina, pot avea efecte similare [23]. Dezlipirea de placentă este asociată și cu sporirea sintezei de interleukină (IL) 8 determinată de creșterea nivelului de trombină, ceea ce conduce la o infiltrare marcantă a neutrofilelor deciduale [13].

C. Ananth et al. (2006) sugerează că sinteza crescută de citokine proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală (FNT) și IL, poate stimula producția metaloproteinelor matriceale (MPM) de către trofoblaști și alte tipuri de celule. La rândul său sinteza prematură crescută de MPM contribuie la distrugerea matricei extracelulare și la interacțiunile intracelulare care conduc la dezlipirea prematură a placentei. Astfel, MPM pare să joace un rol important în DPPNI. În experiment, activitatea redusă a MPM a fost asociată cu resturi placentare la animale [1].

Rezultatele studiului lui C. Ananth et al. (2010) arată că 51% din femeile cu dezlipire de placentă înainte de termen (<37 săptămâni) și 44% dintre femeile cu dezlipire la termen (peste 37 săptămâni) au avut o condiție clinică asociată cu inflamația acută sau o stare asociată cu un proces clinic cronic, comparativ cu 37% din femeile din grupul de control cu naștere prematură și 255 de femei din grupul de control cu naștere la termen [1].

Proteina C-reactivă (CRP) este un marker obiectiv și sensibil al infecției și inflamației. Nivelurile și cinetica de PCR în caz de DPPNI nu au fost studiate, deși PCR a fost implicată în mai multe complicații ale sarcinii, cum ar fi preeclampsia, diabetul gestațional și nașterea prematură, cu sau fără corioamniotită [12].

Placentația normală, după cum se știe, este determinată de invazia trofoblastului în arterele spiralate materno, cu stabilirea unei circulații cu un flux înalt, cu o rezistență uteroplacentară scăzută. Remodelarea vasculară în sarcină are loc sub influența mai multor factori proangiogenici și antiangiogenici [8]. Factorii proangiogenici, adică factorul de creștere placentară (PIGF) și factorul de creștere vasculară endotelială (VEGF), contribuie la vasculogeneza placentei precum și facilitează invazia trofoblastului în arterele spiralate [8,9].

Factorii antiangiogenici includ tirozin kinaza 1 solubila de tip fms (sFlt1), care leagă formele biologice active de PIGF și VEGF, și endoglina solubilă (Seng) care blochează legarea izoformelor factorului de creștere cu receptorii endoteliali [16]. În dezlipirea de placentă inva-

zia trofoblastului în arterele spiralate și, ulterior, vascularizarea precoce este defectă. Se pare că deficitul de PIGF și excesul de sFlt1 pot rezulta din hipoxia placentară asociată cu remodelarea incompletă a arterelor spiralate maternelor. Ultima cauzează o rezistență crescută către fluxul de sânge din arterele uterine care poate predispuce la ruptura vasului din patul placentar și conduce la dezlipirea de placentă. Acest mecanism induce "o decolare clasică", cu sângerare arterială și alte simptome mai severe. Dezlipirea de placentă poate fi de asemenea cauzată de o hemoragie venoasă din lacurile marginale ale placentei, în special, în nașterile premature [5].

Datorită modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii riscul pentru tromboză este crescut în perioada de sarcină și post-partum. Modificările de ordin anatomic, la fel, duc la dereglarea circulației și perfuziei în bazinul mic, din cauza creșterii presiunii uterului gravid asupra venelor pelviene și a fluxului sanguin diminuat către membrele inferioare. Nivelul factorilor de coagulare, inclusiv factorul VII, factorul VIII, factorul X, factorul von Willebrand, și fibrinogenul, sunt crescute ca urmare a modificărilor hormonale. În același timp, rezistența la proteina C-activată crește în cel de-al doilea și al treilea trimestru de sarcină, iar activitatea proteinei S este scăzută din cauza schimbărilor nivelului total de antigen la proteina S. Există de asemenea o creștere a unui număr de inhibitori ai fibrinolizei, cum ar fi inhibitorul de activare fibrinolitică și inhibitorii 1 și 2 ai activatorului de plasminogen [25].

Boli concomitente, cum ar fi lupusul eritematos sistemic sau siclemia, precum și alți factori de risc, inclusiv obezitatea, mobilitatea scăzută și fumatul, toate cresc riscul de tromboză. Astfel, s-a stabilit că femeile care au peste 35 de ani și sunt însărcinate au un risc de 1,38 ori mai mare de a avea un eveniment de coagulare în timpul perioadei peripartum. Femeile care au avut episoade de coagulare în trecut au un risc crescut de a dezvolta un alt episod de tromboză, cu o rată estimată de reapariție la 10,9% în timpul sarcinii următoare [25].

Datele contemporane despre patogenia DPPNI denotă apariția ei în tulburările genetice determinate de hemostază, cum sunt mutația factorului V Leiden, deficitul proteinei C și protrombinei, sindromul antifosfolipidic și alte trombofilii [7,10,18]. Un rol aparte în dezvoltarea DPPNI revine hiperhomocisteinemia și altor trombofilii congenitale. Hiperhomocisteinemia provoacă deteriorarea celulelor endoteliale și disfuncția lor, provocând la procesele de arterioscleroză prematură și tromboembolism [2,10]. Nivelul sporit al homocisteinei induce deteriorarea endotelului vascular și conduce la vasculopatii placentare. Rolul hiperhomocisteinemia moderate în dezvoltarea mai multor complicații ale sarcinii a fost demonstrat în mai multe studii [10,15,18]. Astfel, rezultatele cercetării lui M. Zeinulina [19] indică faptul că hiperhomocisteinemia și alte trombofilii congenitale pot fi cauze ale dezvoltării DPPNI. Owen E. et al (1997) a înregistrat hiperhomo-

cisteinemia la 29% din femeile cu decolare de placentă inexplicabilă [10]. Studiul lui Gebhardt G. et al (2001) a arătat că mutațiile MTHFR C677T și A1298C erau prezente la 22,2% din cazurile de DPPNI. Acestea denotă faptul că aceste două mutații pot reprezenta un marker genetic pentru decolarea placentei. În plus, combinația hiperhomocisteinemia și altor factori trombotici cum ar fi rezistența la proteina C-activată, proteina C, proteina S, antitrombina III și mutația factorului V Leiden, sporește riscul pentru dezlipirea de placentă [15].

Deoarece rezistența la proteina C-activată și mutația factorului V Leiden au fost găsite frecvent (25% -30%) la pacientele cu decolare de placentă, Wiener-Megnagi Z. et al (1998) sugerează că la dezvoltarea acestei complicații femeile trebuie investigate pentru excluderea trombofilii congenitale. Conform datelor acestor cercetători, gravidele cu sindrom antifosfolipidic, care implică două tipuri de anticorpi lupus anticoagulant și anticardiolipinici care provoacă tromboza, pot prezenta risc nu numai pentru pierderea sarcinii recurente, preeclampsie și restricția de creștere intrauterină a fătului, dar și pentru DPPNI [18]. La pacientele cu decolare de placentă, de Vries et al. (1997) raportează o prevalență de 13% de anticorpi anticardiolipinici (față de 4% în populația generală) [3].

Astfel, decolarea prematură de placentă normal inserată reprezintă o complicație obstetricală avansată, determinată de tulburări endoteliale și vasculare, implicarea factorilor imunologici, procese inflamatoare ale placentei și trombofilii congenitale. Aceste stări patologice, aparte sau asociate între ele, au ca efect, dezvoltarea insuficienței uteroplacentare, care este factorul etiopatogenetic de bază în instalarea DPPNI.

Bibliografie

1. Ananth CV. Epidemiology of placental abruption. In: Sheiner E, editor. Textbook of perinatal epidemiology. Nova Science Publisher Hauppauge NY, USA; 2010 (chapter 28, in press).
2. Cheng W.W. Analysis of risk factors for uteroplacental apoplexy complicating placental abruption / Cheng W.W., Lin S.Q. // Department of Obstetrics, Affiliated International Peace Maternity and Child Health Hospital. – 2008. – N.43 (8). – P.593-596.
3. DeVries JI, Dekker GA, Huijgens PC et al. // Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. Br J Obstet Gynecol., 1997, Vol. 104, P. 1248-1254.
4. Hall D.R. Abruptio placentae and disseminated intravascular coagulopathy // Department of Obstetrics and Gynecology. – 2009. – N.33 (3). – P.189-195.
5. Hladky K., Yankowitz J., Hansen WF. Placental abruption // Obstet Gynecol Surv., 2002, 57(5):P.299-305.
6. Nath CA, Ananth CV, Smulian JC, Shen-Schwarz S, Kaminsky L. // Placental Abruption Study Investigators. Histologic evidence of inflammation and risk of placental abruption. Am J Obstet Gynecol 2007;197: P.319.e1–319.e6.

7. Lakasing L, Poston L., Adverse pregnancy outcome in the antiphospholipid syndrome: Focus for future research. //Lupus 6, 1997,P.681-684.
8. Levine, R.J., Lam, C., Qian, C et al. //Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N. Engl. J. Med., 2006, 355, P.992 -1005.
9. Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K, Li J, Mondal S, et al. //Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia". J Clin Invest 2003;111: P.649-658.
10. Owen EP, Human L, Carolissen AA et al.// Hyperhomocysteinaemia: A risk factor for abruptio placentae. J Inherit Metab Dis 20:359, 1997,P.369-362.
11. Oyelese Y, Smulian JC.// Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. Obstet. Gynecol. 2006 ;107(4): P.927-941.
12. Pitiphat W., Matthew W., Gillman et al. Plasma C-Reactive Protein in Early Pregnancy and Preterm Delivery.// American Journal of Epidemiology Vol. 162, No. 11, P. 1108-1113.
13. Rosen T, Schatz F, Kuczynski E, Lam H, Koo AB, Lockwood CJ. //Thrombin-enhanced matrix metalloproteinase-1 expression: a mechanism linking placental abruption with premature rupture of the membranes. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11(1):P.11-17.
- 14 Steinborn A, Rebmann V, Scharf A, Sohn C and Grosse-Wilde H //Placental abruption is associated with decreased maternal plasma levels of soluble HLA-G. J. Clin Immunol., 2003. 23, P.307-314.
15. Gebhardt GS, Scholtz CL, Hillermann R et al., Combined heterozygosity for methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations C677T and A1298C is associated with abruptio placentae but not with intrauterine growth restriction. //Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001, 97:P.174 -1716.Venkatesha, S., Toporsian, M., Lam, C. et al.// Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat. Med., 2006,12, P.642-649.
17. Wang Y.N. Multivariate analysis of risk factors with placental abruption in preeclampsia/. Wang Y.N., Yang Z. // Department of Obstetrics and Gynecology. – 2010. – N. 45(11). – P.825-828.
18. Wiener-Megnagi Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y et al.// Resistance to activated protein C and the Leiden mutation: High prevalence in patients with abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol, 1998,179, P.1565-1567.
19. Зайнулина М.С. К вопросу о патогенетических механизмах преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. LIII. – В.4. – С.19-25.
20. Комилова М.С., Пахомова Ж.Е. Оценка маточно-плацентарно-плодового кровотока и морфологических особенностей плаценты при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты // Акушерство и гинекология- №5- 2015, С. 30-35.
21. Милованов А.П., Корнилова Н.К., Фадеев А.С., Фёдорова М.В. Патоморфология матки при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты / // Архив патологии. – 2006. – Т. 68. – №. 1. – С. 25-27.
22. Перетятко Л.П., Стороженко Т.В. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты: предрасполагающие факторы, этиология, патогенез, клинко-морфологическая классификация // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 4;
23. Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Маров С.В. Синдром ДВС в акушерской практике // М., 2002. – 494 с.
24. Савицкий Г.А. Миометральные и гемодинамические факторы в патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты // Детская медицина Северо-Запада. – 2011. – Т. 2. – N. 3. – С. 63-75.
25. Elisabeth M. Battinelli, Ariela Marshall, and Jean M. Connors, The Role of Thrombophilia in Pregnancy, Thrombosis, vol. 2013, Article ID 516420, 9 pages, 2013. doi:10.1155/2013/516420

© S.Babuci, N.Dogotari

S.Babuci, N.Dogotari
**CONSIDERAȚIUNI ISTORICE ȘI ASPECTE CONTEMPORANE
 ÎN TRATAMENTUL CHISTULUI HIDATIC PULMONAR**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
 (rector – academician al AȘM Ion Ababii)*

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. șt. med., conf. univ. Ștefan Gațcan)

Hidatidoza chistică reprezintă o ciclozoonoză endemică cauzată de stadiile larvare (metacestode) ale cestodului *Echinococcus granulosus*, caracterizată prin leziuni chistice, situate în orice organ, mai frecvent în ficat și plămâni [18].

Conform unor studii contemporane, hidatidoza hepatică prevalează față de alte forme cu 50-80 % [29, 44], inclusiv la copii [24]. Raportul de implicare ficat/plămân poate varia de la 2:1 la 7:1 [17]. Unii autori indică prevalența la copii a chistului hidatic pulmonar

(64 %) față de forma hepatică (28 %) [21] și o incidență mai mare decât la adulți a chisturilor pulmonare și hepatice combinate (34,8 %) [7], incidența afectării multiorganice fiind în creștere [34].

Tratamentul chistului hidatic pulmonar a devenit subiect de discuție începând cu 1804 când Laenec a afirmat, după o observație clinică post-mortem a unui băiat decedat de formațiuni chistice pulmonare gigantice, că chisturile hidatice reprezintă o fază a ciclului vital al unei tenii și nu creșteri anormale de țesuturi umane [14].

În 1835, Recamier a efectuat eliminarea operatorie a chistului hidatic al ficatului în două etape, iar în 1877, Lindemann a efectuat această intervenție într-o singură etapă [53].

În 1884, Thomas a practicat incizia parenchimului pulmonar și îndepărtarea chistului hidatic. Cavitatea restantă era marsupializată la peretele toracic, iar plaga lăsată deschisă. Ulterior acest procedeu a fost modificat de Lindenann (1914), Dew (1928), Toole (1930), Makkas și Kourias (1931), Geroulanos (1935) ș.a. [11, 54].

În 1902, Lendon menționa, că deși cavitatea restantă din plămâni după îndepărtarea chistului hidatic se poate rezolva de la sine, există și excepții. Autorul a descris două cazuri în care la necropsie au fost depistate cavități pulmonare restante, după o anumită perioadă de timp de la expulzarea completă a membranelor hidatice în timpul tusei. Dew (1928) afirma că în unele cazuri de chisturi hidatice de dimensiuni majore cu o adventiție groasă, îndeosebi localizate în segmentele superioare ale plămânilor, colapsul complet al cavității restante și reexpansiunea pulmonară nu se produc, autorul propunând drenarea chistului marsupializat și închiderea pleurei. Logan A. și Nicholson H. (1948) erau de părerea că în persistența unei cavități reziduale după îndepărtarea unui chist hidatic pulmonar și în coexistența bronșectaziilor frecvente este necesară lobectomia, care este cea mai bună opțiune de tratament chirurgical, cu o perioadă mai scurtă de convalescență și de supraveghere chirurgicală. Susman M.P. (1948), în baza experienței proprii și a unor colegi, a stabilit indicațiile concrete pentru intervențiile chirurgicale conservatoare și radicale, propunând ca rezecțiile pulmonare să fie efectuate în hemoragii grave din spațiul chistului în timpul unei intervenții conservatoare, în bronșectazii reziduale, în cazurile de chist infectat și gigantic [32, 50].

Procedeu de enucleare a larvochistului hidatic a fost propus în 1946 de către Ugon [52]. În 1947, Barrett a descris enuclearea chistului hidatic cu obliterarea cavității reziduale cu suturi în pungă (capitonaj) [14], metodă preferată și de Susman (1948) [50]. Procedeu de capitonaj al cavității restante prin plierea perichistului a fost introdus de Delbet P. (1889) [23]. În același an (1947) Allende a propus enuclearea simplă a chistului fără capitonajul cavității reziduale [3]. În 1948, Perez-Fontana a descris o tehnică nouă, cunoscută sub numele de perichistectomie (rezecția capsulei) [40]. Operațiile

radicale, cu rezecția parenchimului pulmonar implicat în chistul hidatic, au fost propuse de Vaccarezza și Triccerri (1951), de Brea și Santas (1951) [54].

În 1977, Bekhti A. și colab. primii au raportat rezultate favorabile în chimioterapia hidatidozei, cu mebendazol. După studiile clinice multicentrice efectuate de către OMS în anii 80 ai sec. XX [22], efecte încurajatoare ale chimioterapiei cu carbamați ai benzimidazolului în tratamentul chistului hidatic au fost documentate de mai mulți autori pe parcursul unei perioade lungi de timp [26]. Aceste preparate au o acțiune mai degrabă parazitostatică [45], decât parazitocidă [55].

Mai mulți autori propun utilizarea chimioterapiei ca adjuvant chirurgical, fie preoperatoriu sau postoperatoriu. O cură scurtă de chimioterapie preoperatorie contribuie la sterilizarea chisturilor și la reducerea tensiunii lor, ceea ce face mai ușor actul chirurgical, iar o cură scurtă de chimioterapie după operație reduce riscul recidivelor [51], inclusiv la copiii de vârstă mică [37]. Unii autori propun de a utiliza combinarea albendazolului cu ivermectin ca tratament chimioprofilactic și în cazul hidatidozei secundare, tratamentul numai cu ivermectin nefiind eficient împotriva *Echinococcus granulosus* [36], sau cu praziquantel ca modalitate terapeutică indispensabilă în tratamentul adjuvant chirurgical și în tratamentul percutanat al hidatidozei [39].

Activitatea antiparazitară a albendazolului este determinată de capacitatea preparatului de a se lega cu tubulina și proteinele citoscheletului parazit, inhibând polimerizarea tubulinei în microtubuli. Dereglarea sintezei de microtubuli în celulele intestinale parazitare contribuie la scăderea funcției de absorbție, la incapacitatea de a se reproduce și de a supraviețui [31]. După administrarea orală, albendazolul este metabolizat rapid în ficat în trei metaboliți: sulfon, sulfoxid și 2-aminosulfon. Sulfoxidul de albendazol reprezintă metabolitul cu activitate antihelmintică [56]. Unii autori remarcă eficiența sporită a utilizării albendazolului combinat cu praziquantel [5]. În unele studii a fost experimentată utilizarea praziquantelului [19] și nitazoxanidei în chimioterapia hidatidozei [43].

Deși mai multe studii au demonstrat rezultate pozitive în tratamentul chimioterapic cu Mebendazol sau Albendazol al chistului hidatic, actualmente nici unul din aceste remedii nu satisface cerințele ghidului *Good Clinical Practice* – GCP (Practici clinice sigure) pentru autorizare de către organizațiile de control, cum sunt *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* – EMEA (Agenția Europeană de Evaluare a Produselor Medicinale) și *Food and Drug Administration* – FDA (Administrația pentru controlul produselor alimentare și farmaceutice) [30]. Conform unor studii, rezultatele tratamentului chistului hidatic pe termen lung și rata de succes a utilizării albendazolului sunt apreciate ca model. Altele indică efectul genotoxic al albendazolului la copii [41], ceea ce impune necesitatea unor investigații suplimentare în

vederea elaborării de strategii terapeutice alternative [47]. În prezent este testată acțiunea scoloidă a unor preparate noi precum: 5-fluorouracil și paclitaxel [42]. Unii autori au înregistrat un efect potențial anti-*Echinococcus* al remediilor anticanceroase cu acțiune antiproliferativă, în special a 2-metoxiestradiolului [49].

Tratamentul chirurgical rămâne opțiunea de elecție în tratamentul chistului hidatic. Principiile operatorii în chistul hidatic pulmonar includ evacuarea larvochistului cu îndepărtarea endochistului, evitarea contaminării intraoperatorii, gestionarea cavității reziduale cu prezervarea maximă a parenchimului pulmonar, inclusiv în formațiunile de dimensiuni majore [2]. În literatura de specialitate sunt descrise mai multe procedee chirurgicale, care pot fi clasificate în conservatoare (chistostomie, enuclearea chistului intact, îndepărtarea chistului după aspirație prin ac sau cu perichistectomie, cu păstrarea maximă a parenchimului pulmonar) și radicale (operații de rezecție a parenchimului pulmonar cu chistotomie și perichistectomie, rezecția în pană, segmentectomie și lobectomie [46].

Abordul chirurgical de preferință în chistul hidatic pulmonar este toracotomia lateroposterioară standard, care permite o expunere optimă a hemitoracelui [48]. În cazurile de implicare bilaterală, sunt raportate utilizarea toracotomiei simultane bilaterale (sincronă), toracotomiei bilaterale pe etape separate de o perioadă de timp (metacronă), sternotomiei mediane și prin incizie Clamshell, fiecare dintre aceste opțiuni având avantaje și dezavantaje, precum și unele aspecte controversate legate de îngrijirea pacienților [13]. Toracotomia bilaterală pe etape și sternotomia mediană sunt cele mai frecvente abordări în tratamentul chirurgical al hidatidozei pulmonare bilaterale, oferind pacientului confort postoperator și o durată mai scurtă de spitalizare [38].

La moment nu există o opinie comună în privința atitudinii față de cavitatea reziduală atât în chistul hidatic pulmonar, cât și în cel cu localizare hepatică, îndeosebi în formele complicate și recurente ale bolii, modalitățile de rezolvare propuse având o eficiență redusă [15]. Opinii controversate persistă și referitor la succesiunea, perioadele optime și intervalul între intervențiile chirurgicale pe etape, volumul procedurii chirurgicale la pacienții cu chist hidatic pulmonar bilateral sau combinat cu cel hepatic [35].

Majoritatea autorilor, în cazurile de chist hidatic pulmonar, dau preferință procedurii de chistotomie cu capitonajul cavității reziduale. Avantajul capitonajului este evitarea fistulelor bronhopleurale și formarea de abcese în cavitatea reziduală [58].

Procedeele noncapitonaj, după părerea mai multor autori, nu reduce perioada de spitalizare, durata de eliminare a aerului prin tubul toracic și nu previne unele complicații, cum ar fi empiemul, persistența fistulelor și scurgerilor de aer, recurența [25]. Apropierea și suturarea marginilor cavității reziduale nu este necesară, deoarece parenchimul pulmonar înlătură spațiul, iar suprafața

plămânului la locul cavității reziduale este acoperită de pleură, concept susținut și în cazul copiilor [20].

Rezecțiile pulmonare trebuie evitate pe cât posibil. Cu toate acestea, rezecțiile segmentare, în pană și lobectomia sunt justificate când dimensiunile și numărul de chisturi, gradul de infecție exclud procedee mai puțin invazive. Principalele indicații pentru lobectomie sunt chisturile hidatice mari care implică peste 50 % din lob, chisturile cu supurație pulmonară severă care nu răspunde la tratament, mai multe chisturi localizate unilobar, sechelele bolii hidatice (bronșectazii, fibroză pulmonară, hemoragie severă) [28]. Incidența globală a operațiilor de rezecție pulmonară în cazurile de chist hidatic pulmonar constituie până la 20% [8], variind în limite mari - de la 0% la 52,1 %, în timp ce rata pneumonectomiei constituie 0-11,4 % [57]. Rata majoră a acestor intervenții (6,3-54,5 %) este mai mare în lotul de bolnavi cu chisturi gigantice [6].

Chisturile hidatice pulmonare complicate au tendința de a provoca îngroșări semnificative ale pleurei și distrucția parenchimului pulmonar, din care cauză pot fi necesare utilizarea procedurilor chirurgicale radicale, inclusiv decorticarea, segmentectomia sau lobectomia [12].

Toracosopia, până în 1970, se limita doar la explorarea cavității pleurale. În 1976, Rodgers a raportat prima toracoscopie efectuată la un copil, ulterior metoda dobândind o gamă largă de indicații chirurgicale la copii, inclusiv în perioada de nou-născut. Abordarea torascopice a chistului hidatic pulmonar este tot mai des utilizată ca o metodă alternativă, inclusiv la copii [59]. Mai mulți autori susțin că abordarea torascopice a chistului hidatic pulmonar este sigură, oferă avantajele unor dureri mai puțin intense și ale unei recuperări rapide, o morbiditate scăzută și efect cosmetic bun. Această tehnică urmează principiile utilizate în tehnica deschisă, deoarece consecințele rupturii chistului parazitărilor în timpul acestei tehnici minim invazive ar putea provoca complicații grave [4]. Unii autori propun utilizarea într-o singură etapă a acestei tehnici minim invazive chiar și în chistul hidatic pulmonar bilateral [33].

Tratamentul chirurgical al chistului hidatic hepatopulmonar este o problemă complexă, care prevede mai multe opțiuni. În cazurile unui astfel de chist apare necesitatea de a determina succesiunea intervențiilor și intervalul dintre operația la plămâni și cea la ficat [60].

Chistul hidatic hepatopulmonar poate fi tratat chirurgical într-o singură etapă sau în două etape, de cele mai multe ori intervenindu-se primar la plămân [10]. Conform datelor din literatură de specialitate tratamentul chirurgical într-o singură etapă a chistului hidatic hepatopulmonar este o opțiune sigură, cu o morbiditate și o mortalitate scăzută [1], inclusiv la copii [27]. Mai mulți autori recomandă abordul prin toracotomie dreaptă și frenotomie într-o singură etapă la pacienții cu chist hidatic pulmonar pe dreapta și chist hepatic localizat sub cupola diafragmatică [9]. În cazurile de chisturi hidatice pulmonare bilaterale

și coexistența unui chist hepatic, se poate recurge la abord chirurgical prin sternofrenotomie sau sternolaparotomie într-o singură etapă [1].

Așadar, cu toată varietatea și evoluția metodelor de tratament în chistul hidatic pulmonar și hepatopulmonar din ultimele decenii, nu există o evaluare sistemică complexă a eficacității acestora în studii clinice randomizate și nu se pot trage concluzii privind siguranța și performanțele reale.

Bibliografie

- 1. Aghajanzadeh M., Safarpour F., Amani H., Alavi A.** One-stage procedure for lung and liver hydatid cysts. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* 2008. 16 (5):392-5.
- 2. Ahmad M., Khan S.A., Shah S.Z.** et al. Effect of size on the surgical management of pulmonary hydatid cyst. *J. Ayub Me. Coll. Abbottabad.* 2014. 26(1):42-5.
- 3. Allende J.M., Langer L.** Tratamiento de los quistes hidaticos de pulmon. *Bol. Y. Trab. Acad. Argent de Cir.* 1947. 31:536-40.
- 4. Alpay L., Lacin T., Atinkaya C.** et al. Video-assisted thoracoscopic removal of pulmonary hydatid cyst. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012. 42:971-5.
- 5. Alvela-Suarez L., Velasco-Tirado V., Belhassen-Garcia M.** et al. Safety of the combined use of praziquantel and albendazole in the treatment of human hydatid disease. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2014. 90(5):819-22.
- 6. Arroud M., Afifi M.A., El Ghazi K.** et al. Lung hydatid cysts in children: comparison study between giant and non-giant cysts. *Pediatr. Surg. Int.* 2009. 25:37-40.
- 7. Aslanabadi S., Zarrintan S., Abdoli-Oskouei S.** et al. Hydatid cyst in children: A 10-year experience from Iran. *Afr. J. Paediatr. Surg.* 2013. 10:140-4.
- 8. Athanassiadi K., Kalavronziotis G., Loutsidis A.** et al. Surgical treatment of echinococcosis by a transthoracic approach: a review of 85 cases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998. 14:134-40.
- 9. Aydin Y., Celik M., Ulaş A.B., Eroglu A.** Transdiaphragmatic approach to liver and lung hydatid cysts. *Turk. J. Med. Sci.* 2012. 42:1388-93.
- 10. Aytakin I., Tuluce K., Demiroz Ş.M.** et al. One-stage operation for hydatid disease of right lung and liver: analysis of the 21 patients. *J. Clin. Anal. Med.* 2015. 6(3):316-9.
- 11. Ayusa L.A., Peralta G.T., Lazaro R.B.** et al. Surgical treatment of pulmonary hydatidosis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981. 82:569-75.
- 12. Balci A.E., Eren N., Eren S., Ulku R.** Ruptured hydatid cysts of the lung in children: clinical review and results of surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2002. 74:889-92.
- 13. Baram A.** What is the best surgical approach for bilateral pulmonary hydatid cysts in children? *Eur. J. Biol. Med. Sci. Res.* 2015. 3(2):1-12.
- 14. Barrett N.R.** The treatment of pulmonary hydatid disease. *Thorax.* 1947. 2:21-57.
- 15. Brezean I., Vilcu M., Pantea I.** et al. Surgical attitude towards the hepatic hydatid pericystic cavity. *Modern Med.* 2015. 22(1):43-6.
- 16. Brunetti E., Filice C.** Radiofrequency thermal ablation of echinococcal liver cysts. *Lancet.* 2001. 358:1464.
- 17. Brunetti E., Kern P., Vuiton D.A.** Writing Panel for the WHO-IWGE. Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Tropica.* 2010. 114:1/16.
- 18. Budke C.M., Carabin H., Ndimubanzi P.C.** et al. A systemic review of the literature on cystic echinococcosis frequency worldwide and its associated clinical manifestations. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013. 88(6):100-27.
- 19. Bygott J.M., Chiodini P.L.** Praziquantel: neglected drug? Ineffective treatment? Or therapeutic choice in cystic hydatid disease? *Acta Trop.* 2009. 111(2):95-101.
- 20. Celik M., Şenol C., Keles M.** et al. Surgical treatment of pulmonary hydatid disease in children: report of 122 cases. *J. Pediatr. Surg.* 2000. 35:1710-3.
- 21. Cevik M., Boleken M.E., Kurcuoglu C.** et al. Pulmonary hydatid disease is difficult recognized in children. *Pediatr. Surg. Int.* 2014. 30(7):737-41.
- 22. Davis A., Pawlowski Z.S., Dixon H.** Multicentre clinical trials of benzimidazole-carbamates in human cystic echinococcosis. *Bull. WHO.* 1986. 64:383-8.
- 23. Delbet P.** Kystes hydatiques du foie traite par la capitonnage et al suture san drainage. *Bull. et mem Soc. De chir. de Paris.* 1899. 25:30-6.
- 24. Djuricic S.M., Grebeldinger S., Kafka D.I.** et al. Cystic echinococcosis in children - The seventeen-year experience of two large medical centers in Serbia. *Parasitol. Int.* 2010. 59:257-61.
- 25. Erdogan A., Ayten A., Demircan A.** Methods of surgical therapy in pulmonary hydatid disease: is capitonnage advantageous? *Aust. NZ J Surg.* 2005. 75:992-6.
- 26. Falagas M.E., Bliziotis I.A.** Albendazole for the treatment of human echinococcosis: a review of comparative clinical trials. *Am. J. Med. Sci.* 2007. 334(3):171-9.
- 27. Goyal V.D., Sood S., Rana S., Pahwa S.** Single-stage management of large pulmonary and hepatic hydatid cysts in pediatric group: report of two cases. *Lung India.* 2014. 31(3):267-9.
- 28. Kabiri el H., Traibi A., El Hammoumi M.** et al. Parenchyma sparing procedures is possible for most pulmonary hydatid disease without recurrence and low complications. *Med. Arch.* 2012. 66(5):332-5.
- 29. Kayal A., Hussain A.** A comprehensive prospective clinical study of hydatid disease. *ISRN Gastroenterol.* 2014. Art. ID 5147757. 5 pag. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/514757>.
- 30. Kern P.** Medical treatment of echinococcosis under the guidance of Good Clinical Practice (GCP/ICH). *Parasitol. Int.* 2006. 55:S273-S82.
- 31. Leder K., Weller P.F.** Antiparasitic agents. In: Murray P.R., Baron E.J., Jurgensen J.H. et al., ed. *Manual of clinical microbiology.* Washington DC: ASM Press. 2003. p. 2081-5.
- 32. Logan A., Hicholson H.** Hydatid disease of the lung. *Thorax.* 1948. 3:1-14.

- 33. Lone G.N., Bhat M.A., Ali N.** Single-stage bilateral minimally invasive approach for pulmonary hydatid disease: an alternative technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. 124:1021-4.
- 34. Mahmoudi S., Elikae S., Keshavarz H.** et al. Pediatric hydatidosis in Iranian Referral Pediatrics Center. *Iran. J. Parasitol.* 2012. 7(2):87-91.
- 35. Manterola C., Roa J.C., Urrutia S., MINCIR Group.** Treatment of the residual cavity during hepatic hydatidosis surgery: a cohort study of capitonage vs omentoplasty. *Surg. Today.* 2013. 5 pag. DOI:10.1007/s00595-013-0570-0.
- 36. Moreno M.J., Casado N., Urrea-Paris M.A., Rodriguez-Cabeiro F.** Could ivermectin have a synergic effect with albendazole in hydatidosis therapy? *Parasitol. Res.* 2002. 88(6):563-7.
- 37. Moscatelli G., Abraham Z., Moroni S.** et al. Pulmonary hydatidosis. *Arch. Argent. Pediatr.* 2012. 110(3):265-7.
- 38. Murat K., Canan D., Cagatay T.** et al. One-stage operation via median sternotomy and phrenotomy for bilateral lung and liver hydatid disease. *Ind. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. 21:167-70.
- 39. Nazligul Y., Kuculazman M., Akbulut S.** Role of chemotherapeutic agents in the management of cystic echinococcosis. *Int. Surg.* 2015. 100(1):112-4.
- 40. Officer Brown C.J.** Surgical management of hydatid cysts of the lung. *Postgrad. Med.* 1958. 34:200-3.
- 41. Oztas S., Salman A.B., Tatar A.** et al. Genotoxic effect of albendazole in pediatric patients with hepatic hydatid disease. *Int. J. Inf. Dis.* 2007. 11:446-9.
- 42. Pensel P.E., Albani C., Gamboa G.U.** et al. In vitro effect of 5-fluorouracil and paclitaxel on *Echinococcus granulosus* larvae abd cells. *Acta Trop.* 2014. 140:1-9.
- 43. Perez-Molina J.A., Diaz-Menendez M., Gallego J.I.** et al. Evaluation of nitazoxanide for the treatment of disseminated cystic echinococcosis: report of five cases and literature review. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011. 84(2):351-6.
- 44. Ranjan R., Chowdhary P., Pandey A.** et al. Recurrent hydatid cyst of liver with asymptomatic concomitant hydatid cyst of lung: an unusual presentation – case report. *Iran. J. Parasitol.* 2015. 10(1):136-40.
- 45. Reuter S., Beisler T., Kem P.** Combined albendazole and amphotericin B against *Echinococcus multilocularis* in vitro. *Acta Tropica.* 2010. 115:270-4.
- 46. Sadrizadeh A., Hagh S.Z., Masuom S.H.F.** et al. Evaluation of the effect of pulmonary hydatid cyst location on the surgical technique approaches. *Lung India.* 2014. 31(4):361-5.
- 47. Salimas J.L., Gonzales H.V., Astuvilca J.** et al. Long-Term albendazole effectiveness for hepatic cystic echinococcosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2011. 86(5):1075-9.
- 48. Sayir F., Cobanoglu U., Şehitogulları A., Bilici S.** Our eight-year surgical experience in patients with pulmonary cyst hydatid. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2012. 5(1):67-71.
- 49. Spicher M., Nagukeswaran A., Ortega-Mora L.M.** et al. In vitro and in vivo effects of 2-methoxyestradiol, either alone or combined with albendazole, against *Echinococcus metacestodes*. *Experimental Parasitology.* 2008. 119:467-74.
- 50. Susman M.P.** The treatment of pulmonary hydatid disease. *Thorax.* 1948. 3:71-8.
- 51. Tenguria R.K., Naik M.I.** Evaluation of human cystic echinococcosis before and after surgery and chemotherapy by demonstration of antibodies in serum. *Ann. Parasitol.* 2014. 60(4):297-303.
- 52. Ugon A.V., Victoria A., Suarez H., Marcalin I.** La lobectomia en el tratamiento de las secuelas del quiste hidatice de pulmon. *Boln. Soc. Chirug. Uruguay.* 1964. 17:465-70.
- 53. Velchev L.M.** Recurrent hydatid cysts – report of 9 cass. *J. IMAB.* 2007. 13(1):134-6.
- 54. Xanthakis D., Efthinmiadis M., Papadakis G.** et al. Hydatid disease of the chest: report of 91 patients surgically treated. *Thorax.* 1972. 27:517-28.
- 55. Yang Y.Q., Zhang C.W., Xiao S.H.** Histological comparison of the effect of praziquantel, mebendazole and albendazole on *Echinococcus granulosus* cyst in vivo and in vitro. *Endem. Dis. Bull.* 1990. 5:17-20.
- 56. Yasawy M.I., al Karawi M.A., el-Shiekh M.A.R.** Prospects in medical management of *Echinococcus granulosus*. *Hepatogastroenterol.* 2001. 48:1467-70.
- 57. Yekeler E., Karaarslan K., Yazicioglu A.** et al. Lobectomy for pulmonary hydatid cyst. *Turk. J. Med. Sci.* 2013. 43:1024-9.
- 58. Yildiz A., Oral A., Akin M.** et al. A cystic mass does not always mean hydatid cyst in endemic areas. *Eurasian J. Med.* 2014. 46:64-6.
- 59. Разумовский А.Ю., Шарипов А.М., Батаев С.-Х.М.** и др. Выбор оперативного доступа при эхинококкозе легкого у детей. *Хирургия.* 2013. 11:24-8.
- 60. Тарасенко В.С., Корнилов С.А., Асауф Н.Г.** Тактика хирургического лечения эхинококкоза легких и печени. *Бюлл. Оренбург. Науч. Центра УрО РАН.* 2014. 1:1-5.



Vera Lungu, Ala Halacu, Ala Gori, Irina Malanco
EVALUAREA EFICIENȚEI DIFERITOR TEHNICI DE LABORATOR
ÎN DIAGNOSTICUL LAMBLIAZEI
Centrul Național de Sănătate Publică

SUMMARY

EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF DIFFERENT LABORATORY TECHNIQUES IN THE DIAGNOSIS GIARDIASIS

Key words: *Lamblia intestinalis*, direct microscopy, ELISA-Ag, laboratory diagnostics.

Background: *Intestinal parasitary invasions still represent a public health problem. One of the most frequent is giardiasis - intestinal parasitic infection present worldwide. Its invasion has serious consequences on children public health in developing countries, it is the most frequently found intestinal protozoa. Recent studies performed in Germany and USA show that this parasitic infection is still a threat to the developed countries worldwide.*

Material and methods: *The article presents the investigation results of 516 examined stool samples from people with different pathologies of the gastrointestinal tract. The samples were examined by direct microscopy method and ELISA-Ag assay.*

Results and discussion: *Lamblia intestinalis was found in 17 people ($3,3 \pm 1,6\%$), using at least one of three methods: 10 cases ($1,9 \pm 0,3\%$) by basic microscopy and using the formalin-ether enrichment technique, and 17 people ($3,3 \pm 1,6\%$) using the ELISA-Ag technique. 61 people ($11,8\% \pm 2,0\%$) were infected by other species of intestinal protozoa.*

*The results confirmed that the ELISA test - Ag is a fast and highly advantageous to determine protozoa *Lamblia intestinalis*. The method is particularly useful for confirming suspected cases of giardiasis, which were detected as negative by microscopic investigation.*

Conclusion: *However, microscopy is recommended as daily practice, being much cheaper and can also detect other species of intestinal protozoosis.*

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ ЛЯМБЛИОЗА

Ключевые слова: *Lamblia intestinalis*, прямая микроскопия, ELISA-антиген, лабораторная диагностика.

Актуальность проблемы: *Кишечные паразитарные инвазии по-прежнему представляют значительную проблему для общественного здоровья. Одним из наиболее распространенных является лямблиоз – протозооз встречающийся во всем мире. Эта инвазия имеет серьезные последствия для здоровья детского населения в развивающихся странах, являясь наиболее часто обнаруженным кишечным протозоозом. Недавние исследования в Германии и США показывают, что это паразитарное заболевание остается актуальной и для развитых стран по всему миру.*

Материалы и методы: *В статье представлены данные результатов лабораторных исследований 516 проб стула взятых у пациентов с различными патологиями желудочно-кишечного тракта. Пробы были исследованы методами прямой микроскопии и определения ELISA-антигена.*

Результаты: *Было выявлено 17 человек ($3,3 \pm 1,6\%$), у которых была обнаружена *Lamblia intestinalis*, по крайней мере, одним из трех методов: у 10 человек ($1,9 \pm 0,3\%$) - методом простой микроскопии и методом формалин - эфирной концентрации и у 17 ($3,3 \pm 1,6\%$) - методом ELISA-Ag. У 61 человека ($11,8\% \pm 2,0\%$) были обнаружены другие виды кишечных простейших.*

*Полученные результаты подтвердили, что тест ELISA-Ag является быстрым и более выгодным в определение *Lamblia intestinalis*. Метод может быть использован, в особенности, для подтверждения подозрительных случаев лямблиоза, микроскопически отрицательных.*

Заключение: *Для рутинного исследования рекомендуется микроскопия мазков, метод который является более дешёвым и может быть использован для определения и других видов кишечных простейших.*

Actualitate. Invaziile parazitare intestinale mai prezintă încă o problemă importantă de sănătate publică. Una din cele mai frecvente este lambliaza (giardioza) – invazie cu o răspândire ubicvitară. Aproape 33% din persoanele din țările în curs de dezvoltare pe parcursul vieții fac giardioză [9]. Invazia are consecințe semnificative asupra sănătății publice în rândul copiilor în țările în curs de dezvoltare. Giardioza este cea mai frecvent detectată protozooză intestinală în Peru, cu o frecvență de 17,1% [2]; în Arabia Saudită cu 21,9% [6]; în Iran cu 4,1% [11]; în Turcia cu 3,23% [1].

Această parazitoză mai rămâne actuală și pentru țările dezvoltate din întreaga lume, fiind înregistrată la 2% dintre adulți și de la 6% până la 8% din copii [9]. Studiul efectuat recent în Germania a pus în evidență o pondere a invaziei de 7 - 15%, în funcție de vârsta pacientului [10]. Și în Statele Unite giardioza este o boală cu declarare obligatorie la nivel național. În perioada de raportare 2009 - 2010 numărul cazurilor raportate de Sistemul Național CDC a constituit 19403 în 2009 și respectiv 19888 în 2010. Boala a fost raportată mai frecvent la copiii cu vârsta de 1 – 9 ani [13].

În Republica Moldova, pe parcursul mai multor decenii, lambliaza n-a fost boală cu declarare obligatorie la nivel național, din care motiv a fost neglijată în toate aspectele, inclusiv în procedura de diagnosticare. Începând cu anul 2011, această protozooză a fost inclusă în lista maladiilor transmisibile raportabile, însă laboratoarele clinico-diagnostice, practic, nu efectuează investigații coprologice la lambliază.

Examinările la lambliază pot fi efectuate prin diferite metode: examinarea microscopică a probelor de scaun, metodele *ELISA* directe și indirecte, *RIF* și metode de biologie moleculară (*PCR*). Examinarea microscopică a probelor de scaun pentru identificarea chisturilor și trofozoizilor de *Lamblia intestinalis*, fie direct, fie concentrate prin metoda de formol-eter, sunt în continuare metodele cel mai frecvent utilizate pentru diagnosticul acestei parazitoză. Metodele enumerate au însă și unele neajunsuri: ele necesită mult timp și enorme eforturi de muncă, în plus mai sunt necesare și anumite abilități profesionale ale colaboratorilor de laborator. Pentru a spori eficiența depistării se recomandă să se păstreze practica de examinare a cel puțin trei probe de scaun [7]. Aceasta ar contribui la elaborarea unor tehnici de laborator care ar permite obținerea rezultatelor veridice în mod și timp util. Mai multe companii comerciale propun teste de diagnostic rapid, care sunt simple și necesită puțin timp pentru efectuare în comparație cu metodele tradiționale de detectare a lambliei. În ultimii ani, a găsit o largă răspândire metoda imunoenzimatică *ELISA* de identificare a diferitor agenți

parazitari, cu predilecție cea serologică (diagnostic indirect), bazată pe identificarea anticorpilor în ser. Această tehnică este utilă, în special, în cazurile de invazii tisulare (toxocaroză, trichineloză, echinococoză, cisticercoză, toxoplasmoză). Pentru invazii cauzate de protozoare sau helminți însă, atunci când este posibil, „standardul de aur” este reprezentat de diagnosticul direct realizat prin microscopie. O tehnică eficientă de identificare a *L. intestinalis* este și metoda copro-antigenului, care este foarte precisă la pacienții cu tulburări gastrointestinale cronice, în timp ce testele serologie sunt mai puțin precise și deci mai puțin utile pentru diagnostic [9]. Cea mai sensibilă metodă este identificarea genomului prin tehnica *PCR*, însă astfel de investigații sunt foarte costisitoare, necesită condiții speciale de colectare și păstrare a probelor și pot fi efectuate numai în laboratoare de performanță, în plus, calitatea probelor poate influența evident rezultatul, fiind posibile rezultate fals negative [3, 5, 8, 12].

Scopul acestui studiu a fost de a compara eficiența tehnicilor de microscopie directă și de detectare a copro-antigenului prin testul imunoenzimatic *ELISA-Ag* pentru identificarea *L. intestinalis*.

Actualitate. Invaziile parazitare intestinale mai prezintă încă o problemă importantă de sănătate publică. Una din cele mai frecvente este lambliaza. În total au fost examinate 516 probe de scaun de la persoane cu diferite stări patologice ale sistemului gastrointestinal, dar fără dereglări de tranzit intestinal. S-a recurs la examinarea unei singure probe de scaun. Vârsta celor examinați a fost de la 1an până la 62 ani, 437 (84,7%) din ei fiind copii cu vârsta sub 18 ani. S-au utilizat tehnicile de microscopie directă (frotiuri colorate cu soluția Lugol din material biologic nativ și concentrat prin metoda formol-eter) și de identificare a copro-antigenului prin metoda imunoenzimatică *ELISA-Ag* pentru identificarea *L. intestinalis*, cu folosirea kiturilor comerciale “Giardia lamblia *Ag-ELISA*”, producător Nova Tec Imundiagnostica GmbH Germany, cu sensibilitatea 97,5% și specificitatea 99,5%. Investigațiile au fost efectuate la baza laboratorului de referință în microbiologie și al laboratorului parazitologic a Centrului Național de Sănătate Publică în perioada anilor 2012-2013.

Rezultate și discuții În urma investigațiilor efectuate au fost identificate 17 persoane (3,3±0,6%) la care s-a depistat *L. intestinalis* cel puțin prin una din cele 3 metode. La 61 persoane (11,8±2,0%) au fost depistate alte specii de protozoare intestinale. Toate probele pozitive la *L. intestinalis* prin metoda microscopică au reacționat pozitiv și la testul *ELISA-Ag*. Numai la testul *ELISA-Ag* au reacționat pozitiv în total 7 probe (1,6±0,3%).

Tabelul 1.

Rezultatele investigațiilor de laborator la lambliază

Nr. de persoane examinate	Nr. total de probe pozitive	Ponderele afectării (%±2m)	Nr. de probe pozitive prin microscopia simplă	Nr. de probe pozitive la concentrarea în formoleter	Nr. de probe pozitive prin tehnica <i>ELISA-Ag</i>
516	17	3,3±0,6	10 1,9±0,4%	10 1,9±0,4%	17 3,3±0,6%

Prin urmare, testul *ELISA-Ag* posedă o sensibilitate mai înaltă în comparație cu microscopia simplă. Totuși, chiar dacă microscopia directă este mai puțin sensibilă ea nu trebuie neglijată din motiv că este simplă în aplicare, plus la aceasta, mai permite depistarea și altor protozoare intestinale. Pe vârste, probele pozitive s-au repartizat în felul următor: 14 (51,9%) la copii cu vârsta 1 - 5 ani; 6 (22,2%) la copii cu vârsta 6 - 10 ani; 3 (11,1%) la copii cu vârsta de 11 - 18 ani și 4 (14,8%) la adulți.

Actualmente, în laboratoarele clinico-diagnostice ale republicii a găsit o întrebuintare foarte largă identificarea diferitor agenți parazitari, inclusiv a *L. intestinalis*, în serul pacienților prin aplicarea testului serologic *ELISA-Ac*. Conform anexei nr.2 a ordinului nr. 385 din 12.10.2007 "Definițiile de caz pentru bolile transmisibile și problemele speciale de sănătate aflate sub supraveghere epidemiologică și raportare în Republica Moldova", criteriile de laborator pentru diagnosticarea lambliazei sunt:

- Evidențierea chisturilor de *L. intestinalis* în scaun;
- Evidențierea trofozoizilor de *L. intestinalis* în scaun, lichidul duodenal sau în fragmentele de biopsie din intestinul subțire;
- Evidențierea antigenului de *L. intestinalis* în scaun.

Cu regret, medicii clinicieni, în contradicție cu ordinul nominalizat, utilizează rezultatele testelor serologice (metode indirecte) în confirmarea diagnozei și tratamentul acestei maladii, precum și la evaluarea eficienței tratamentelor. Este bine cunoscut faptul că prezența anticorpilor specifici poate dezvălui o infecție dobândită, dar nu neapărat o boală. Interpretarea rezultatelor serologice poate fi dificilă atunci când pacienții sunt originari din zone în care invazia este endemică, în acest caz, o pozitivitate serică ar putea reflecta o expoziție veche la parazit, prin urmare, nu este legată de starea clinică actuală. În plus, serologia poate fi frecvent fals negativă la subiecții care nu sunt imunocompetenți (organe transplantate, persoanele infectate cu HIV, copiii prematuri, diabeticii). După recuperare are loc scăderea nivelului de anticorpi, cu toate acestea, ei pot persista pentru perioade lungi de timp, pentru care motiv testele serologice nu ajută la evaluarea rezultatelor tratamentului [4]. Drept consecință, este necesar ca rezultatele acestor teste să fie confirmate prin teste veridice.

Concluzii

1. Testul imunoenzimatic *ELISA-Ag* este o metodă rapidă și deosebit de avantajoasă pentru determinarea protozoarului *Lambliia intestinalis*. Metoda este utilă, în special, pentru confirmarea cazurilor suspectate de giardioza, microscopic-negative. Acest test, de asemenea, poate fi utilizat ca un monitor bun pentru evaluarea succesului tratamentului în lambliază.

2. Pentru practica de zi cu zi, se recomandă micro-

scopia, care este mult mai ieftină și poate detecta, de asemenea, alte specii de protozoote intestinale.

Bibliografie

1. **Alver O, Özakin C, Töre O.** The distribution of intestinal parasites detected in the Uludag University Medical Faculty Hospital between 2009-2010. *Turkiye Parazitoloj Derg.* 2012;36(1):17-22.

2. **Bailey C, Lopez S, Camero A, Taiquiri C, Arhuay Y, Moore DA.** Factors associated with parasitic infection amongst street children in orphanages across Lima, Peru. *Pathog Glob Health.* 2013 Mar;107(2):52-57.

3. **Behr MA, Kokoskin E, Gyorkos TW, Cédilotte L, Faubert GM, Maclean JD.** Laboratory diagnosis for Giardia lamblia infection: A comparison of microscopy, coprodiagnosis and serology. *Can J Infect Dis.* 1997 Jan;8(1):33-38.

4. **Bruschi F, Castagna B.** The serodiagnosis of parasitic infections, *Parassitologia.* 2004 Jun;46(1-2):141-144.

5. **Goñi P, Martín B, Villacampa M, García A, Seral C, Castillo FJ, Clavel A.** Evaluation of an immunochromatographic dip strip test for simultaneous detection of *Cryptosporidium* spp, *Giardia duodenalis*, and *Entamoeba histolytica* antigens in human faecal samples. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012 Aug;31(8):2077-2082.

6. **Hoda AT, Soliman MI, Banjar S AN.** Intestinal parasitic infections among expatriate workers in Al-Madina Al-Munawarah, Kingdom of Saudi Arabia. *Trop Biomed.* 2013 Mar;30(1):78-88.

7. **Jelinek T, peyerl G, Löscher T, Nothdurft HD.** Giardiasis in travellers: evaluation of an antigen-capture ELISA for the detection of *Giardia lamblia*-antigen in stool. *Z Gastroenterol.* 1996 Apr;34(4):237-240.

8. **Johnston SP, Ballard MM, Beach MJ, Causser L, Wilkins PP.** Evaluation of three commercial assays for detection of *Giardia* and *Cryptosporidium* organisms in fecal specimens. *J Clin Microbiol.* 2003 Feb;41(2):623-626.

9. **Kappus KD, Lundgren RG, Jr., Juranek DD, Roberts JM, Spencer HC.** Intestinal parasitism in the United States: update on a continuing problem. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;50(6):705-713.

10. **Terletskaia-Ladwig E, Eggers M, Enders M, Regnath T.** Epidemiological aspects of gastrointestinal infections. *Dtsch Med Wochenschr.* 2011 Jan;136(3):69-75.

11. **Vahedi M, Gohardehi S, Sharif M, Daryani A.** Prevalence of parasites in patients with gastroenteritis at East of Mazandaran Province, Northern Iran. *Trop Biomed.* 2012 Dec;29(4):568-574.

12. **Verweij JJ, Schinkel J, Laeijendecker D, van Rooyen MA, van Lieshout L, Polderman AM.** Real-time PCR for the detection of *Giardia lamblia*. *Mol Cell Probes.* 2003 Oct;17(5):223-225.

13. **Yoder JS, Gargano JW, Wallace RM, Beach MJ;** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Giardiasis surveillance-United States, 2009-2010. *MMWR Surveill Summ.* 2012 Sep 7;61(5):13-23.