

4(44) 2009

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

ÎNDRUMĂRI INTERNAȚIONALE

David Sweet, Giulio Bevilacqua, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Richard Plavka, Ola Didrik Saugstad, Umberto Simeoni, Christian P.Speer, Adolf Valls-i-Soler și Henry Halliday
LINII DIRECTOARE EUROPENE CU PRIVIRE LA
CONDUITA SINDROMULUI DE DETRESĂ RESPIRATORIE
NEONATALĂ ARTICOLE ORIGINALE

3

INTERNATIONAL GUIDANCE

David Sweet, Giulio Bevilacqua, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Richard Plavka, Ola Didrik Saugstad, Umberto Simeoni, Christian P.Speer, Adolf Valls-i-Soler și Henry Halliday
EUROPEAN CONSENSUS GUIDELINES ON THE
MANAGEMENT OF NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS
SYNDROME

ARTICOLE ORIGINALE

V. Moșin., Alina Hotineanu., A. Hotineanu, Raisa Hotineanu
OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTUL
INFERTILITĂȚII LA FEMEILE CU HIDROSALPINX

12

ORIGINAL PAPAERS

V. Moșin., Alina Hotineanu., A. Hotineanu, Raisa Hotineanu
OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF
WOMEN WITH INFERTILITY AND HYDROSALPINX

V.Cioabanu
METODA DE AUTOTRANSPANTARE SUBCUTANĂ ÎN
REGIUNILE INGHINALE A OVARELOR

18

V.Cioabanu
THE METHOD OF SUBCUTAN INGHINAL OVARIAN
AUTOTRANSPLANTEISHIN

Natalia Sorici
ROLUL INFECȚIILOR GENITALE ÎN STERILITATEA
TUBO-PERITONEALĂ

23

Natalia Sorici
ROLE GENITAL INFECTIONS IN TUBE-PERITONEAL
INFERTILITY

**Angela Gavriiuc, Natalia Ușurelu, Elena Halabudenco,
M. Stratilă**
SCREENING-UL NEONATAL PENTRU
FENILCETONURIE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

26

**Angela Gavriiuc, Natalia Ușurelu, Elena Halabudenco,
M. Stratilă**
SCREENING NEONATAL ON PHENYLKETONURIA IN
REPUBLIC OF MOLDOVA

Natalia Mocanu
ANALIZAREA UTILIZĂRII PREPARATULUI
D-PENICILAMINĂ ÎN FORMELE CLINICE ALE BOLII
WILSON

30

Natalia Mocanu
ANALYSIS OF D-PENICILLAMINE TREATMENT IN
DIFFERENT CLINICAL FORMS OF WILSON'S DISEASES

N.Șavga
FIBROMATIZAREA ARTIFICIALĂ A LIGAMENTELOR -
METODĂ MINIINVAZIVĂ DE TRATAMENT CHIRURGICAL
A INSTABILITĂȚII ȘI PROFILAXIA DEZVOLTĂRII
ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE A „SINDROMULUI
NIVELULUI LIMITROF”

33

N. Șavga
ARTIFICIAL FIBRODIZATION LIGAMENTS – A LOW-
INVASIVE SURGICAL METHOD OF INSTABILITY
TREATMENT AND POSTOPERATIVE PREVENTIVE OF
“SYNDROME OF ADJACENT LEVEL”

Angela Parii
UNELE ASPECTE ALE STRESULUI OXIDATIV ÎN
REPRODUCEREA ASISTATĂ

38

A. Parii
ASPECTS OF OXIDATIVE STRESS IN THE ASSISTED
REPRODUCTION

Ninel Revenco, Angela Druscă
ROLUL MALONDIALDEHIDEI ÎN PATOGENIA ARTRITEI
JUVENILE IDIOPATICE

41

Ninel Revenco, Angela Druscă
THE ROLE OF MALONDIALDEGIDY IN THE
PATHOGENESIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS

N.Șavga
ALGORITMUL DE SELECTARE A TACTICII CURATIVE
ȘI A INTERVENȚIEI CHIRURGICALE OPTIME PENTRU
SOLUȚIONAREA DIFERITOR VARIANTE DE DISPLAZII
ALE ȘEGMENTULUI VERTEBRAL LOMBOSACRAT LA
COPII

44

N. Șavga
THE ALGORITHM OF THE CHOICE MEDICAL TACTICS
AND OPTIMAL OPERATIVE INTERVENTION AT DIFFERENT
VARIANTS OF DISPLASTICAL PROCESS IN LUMBAR –
SACRAL PART OF THE SPINE

Gavril Boian, Veaceslav Boian, Andrei Vahrameev, Violeta Rusu
VALOAREA INFORMATIV-DIAGNOSTICĂ A EXAMENULUI MANOMETRIC MULTIMODAL ÎN DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR NEUROMUSCULARE DISPLASTICE INTESTINALE LA COPII

50

Gavril Boian, Veaceslav Boian, Andrei Vahrameev, Violeta Rusu
ELECTROMANOMETRIC METHODS OF RESEARCH IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS INTESTINAL NEUROMUSCULAR DYSPLASIAS AT CHILDREN

Tatiana Anghel
EFICACITATEA PROGESTERONULUI NATURAL MICRONIZAT TRANSDERMIC PROGESTOGEL, ÎN TERAPIA SINDROMULUI PREMENSTRUAL ASOCIAT MASTOPATIE FIBROCHISTICE

56

Tatiana Anghel
THE DYNAMIC S EFFICACY OF THE TREATMENT WITH TRANSDERMAL PROGESTERONE AT PATIENTS WITH PREMENSTRUAL SYNDROME

CAZ CLINIC

E. Gladun*, Ana Mișina, Elena Gladun
GRAVIDITATE LA TERMEN ÎN ANOMALIA MÜLLERIANĂ RARĂ – UTERUL ROBERT'S

59

CLINICAL LECTURE

E. Gladun, Anna Mishina, Elena Gladun
FULL-TERM PREGNANCY DURING A RARE CONGENITAL MULLERIAN ANOMALY – POBERT'S UTERUS

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTIC

Veaceslav Moșin
SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

61

HELPING THE PRACTITIONER DOCTOR

Veaceslav Moșin
ANTIPHOSFOLIPID SYNDROME

BIBLIOTECA COCHRANE

PROGRAMUL DE SĂNĂTATE PENTRU FEMEI ÎNDRUMĂRI ȘI PROTOCOALE NAȘTEREA PREMATURĂ/TOCOLIZA

66

THE COCHRANE LIBRARY

GUIDELINES AND PROTOCOLS. PRETERM LABOUR/ TOCOLYSIS

MONITORIZAREA ACTIVĂ A ETAPEI A TREIA A TRAVALIULUI: PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL HEMORAGIEI POSTPARTUM

70

ACTIVE MANAGEMENT OF THE THIRD STAGE OF LABOUR: PREVENTION AND TREATMENT OF POSTPARTUM HEMORRHAGE

CONGRESSE

Uliana Tabuica, Irina Castravet, Ludmila Stavinskaia
AL VIII-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII EUROPENE DE GINECOLOGIE

81

CONGRESSE

Uliana Tabuica, Irina Castravet, Ludmila Stavinskaia
THE 8 CONGRESS OF THE EUROPEAN SOCIETY

Valentina Diug
AL XIX-LEA FIGO CONGRES MONDIAL PÈ OBSTETRICĂ ȘI GINECOLOGIE

83

Valentina Diug
XIX FIGO WORLD CONGRESS OF GYNECOLOGY & OBSTETRICS



COLEGIUL DE REDACȚIE

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

CONSILIUL DE REDACȚIE

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

Adresa redacției:

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

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

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



ÎNDRUMĂRI INTERNAȚIONALE

© David Sweet, Giulio Bevilacqua, Virgilio Carnielli, Gorm Greisen, Richard Plavka, Ola Didrik Saugstad, Umberto Simeoni, Christian P. Speer, Adolf Valls-i-Soler și Henry Halliday

David Sweet¹, Giulio Bevilacqua², Virgilio Carnielli³, Gorm Greisen⁴, Richard Plavka⁵, Ola Didrik Saugstad⁶, Umberto Simeoni⁷, Christian P. Speer⁸, Adolf Valls-i-Soler⁹ și Henry Halliday¹⁰

LINII DIRECTOARE EUROPENE CU PRIVIRE LA CONDUITA SINDROMULUI DE DETRESĂ RESPIRATORIE NEONATALĂ*

¹ Secția regională neonatală, Maternitatea Regală, Belfast, Irlanda de Nord, MB

² Departamentul de ginecologie, obstetrică și neonatologie, Universitatea din Parma, strada Gramsci 4, Parma, Italia

³ Departamentul de neonatologie, Universitatea Politehnică din Marche, Spitalul universitar din Ancona, strada Corridoni 11, Ancona, Italia

⁴ Departamentul de neonatologie, 5024 Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, Copenhaga, Danemarca

⁵ Departamentul de obstetrică și ginecologie, Spitalul facultății generale și I Facultate de medicină, Universitatea Charles, Praga, str. Apolinarska, 18, Praga, Republica Cehă

⁶ Departamentul de cercetare pediatrică, Centrul medical Rikshospitalet, Facultatea de medicină, Universitatea din Oslo, Oslo, Norvegia.

⁷ Serviciul de neonatologie, Hopital de La Conception, Asistență publică – Spitalele din Marseille, bld. Baille, 147, Franța

⁸ Spitalul Universitar al Copiilor, str. Josef-Schneider, 2, Wuerzburg, Germania

⁹ Departamentul de pediatrie, Secția de terapie neonatală intensivă, Hospital de Cruces, Universitatea din Țara Bascilor, Plaza de Cruces, Barakaldo, Spania

¹⁰ Universitatea Reginei din Belfast, Maternitatea Regală, Grosvenor Road, Belfast, Irlanda de Nord, MB

În pofida realizărilor recente în domeniul conduitei perinatale a sindromului de detresă respiratorie neonatală (SDR), încă mai există controverse. Prezentăm recomandările unui grup de experți neonatologi europeni care au elaborat liniile directoare după examinarea critică în 2007 a celor mai recente dovezi. Există dovezi convingătoare cu privire la rolul steroizilor antenatali în prevenirea SDR, dar nu este clar dacă cursurile repetate de tratament sunt sigure. Multe dintre practicile aplicate pentru stabilizarea neonatală la nașterile premature nu se bazează pe dovezi, inclusiv administrarea oxigenului și ventilarea plămânilor cu presiune pozitivă, iar aceste uneori metode pot fi, uneori, dăunătoare. Terapia de înlocuire a surfactantului este esențială în conduita SDR, dar preparatul cel mai bun, doza optimă și timpul de administrare la diferite perioade de gestație nu sunt întotdeauna clare. Susținerea respiratorie prin ventilație mecanică poate fi, de asemenea, o metodă de salvare, dar poate cauza leziuni la plămâni, iar protocoalele ar trebui să fie orientate spre evitarea ventilației mecanice, dacă este posibil, prin aplicarea nazală a presiunii pozitive continue.

Pentru ca nou-născuții cu SDR să ateste cele mai bune rezultate, este important ca aceștia să beneficieze de un tratament de susținere optim, inclusiv menținerea temperaturii normale a corpului, administrarea adecvată de lichide, susținere nutrițională corespunzătoare, con-

duita în caz de duct arterial și susținerea circulației pentru menținerea tensiunii arteriale adecvate.

Cuvinte cheie: presiune pozitivă continuă prin căile respiratorii; practică bazată pe dovezi; ventilație mecanică; suplimentare cu oxigen; duct arterial patent; sindromul de detresă respiratorie; terapie cu surfactant; termoreglare.

Introducere

Sindromul de detresă respiratorie (SDR) este o afecțiune care presupune insuficiența pulmonară și care, după natura sa, se manifestă la naștere sau în scurt timp după aceasta și se acutizează pe parcursul primelor 2 zile de viață. Dacă acesta nu este tratat, poate surveni decesul cauzat de hipoxie progresivă și insuficiență respiratorie. Vindecarea la copiii ce supraviețuiesc începe peste o perioadă de 2 până la 4 zile. SDR este cauzat de deficitul de surfactant alveolar, precum și de imaturitatea structurală a plămânilor și afectează, în principal, copiii prematuri. Simptomele clinice ale SDR sunt detresa respiratorie timpurie ce se manifestă prin cianoză, grohăit, retracție și tahipnee. Se poate ajunge la insuficiență respiratorie care este depistată prin analiza gazelor sanguine. Diagnosticul poate fi confirmat prin radiografie toracică cu aspect de „sticlă mată” și bronhografie aeriice. Potrivit definiției date de Rețeaua neonatală Vermont Oxford, nou-născuții trebuie să aibă PaO₂ < 50 mm Hg (< 6,6

kPa) la aer de cameră, cianoză centrală la aer de cameră sau necesitate de oxigen suplimentar pentru a menține $PaO_2 > 50$ mm Hg ($> 6,6$ kPa) precum și aspect clasic al radiografiei toracice.

Scopul conduitei SDR constă de a asigura intervențiile care vor spori la maxim numărul supraviețuitorilor minimalizând, în același timp, efectele adverse potențiale. În decursul ultimilor 40 de ani au fost elaborate și testate în cadrul studiilor clinice multe strategii și terapii de prevenire și tratare a SDR, multe dintre care au fost supuse unei revizuirii sistematice. Acest document prezintă rezultatele grupului de experți din Europa care au elaborat liniile directoare după examinarea critică la începutul anului 2007 a celor mai recente dovezi. Nivelurile dovezilor și gradele de recomandare folosite sunt prezentate în Tabelul 1.

Îngrijire prenatală

Tratamentul SDR ar trebui să înceapă înainte de naștere cu participarea pediatriilor ca membri ai echipei perinatale. Copiii prematuri expuși riscului SDR trebuie să se nască la centre unde sunt disponibili specialiști și mijloace adecvate pentru stabilizare și susținere respiratorie continuă, inclusiv intubație și ventilație mecanică. Deseori există semne anterioare de avertizare a iminenței de naștere prematură, ceea ce oferă timp pentru intervenții, inclusiv transferul *in utero* (matern) dacă este cazul. Nașterea prematură poate fi întârziată prin administrarea antibioticilor în cazul ruperii premature a membranelor, înainte de declanșarea travaliului [55], iar preparatele tocolitice pot fi administrate în vederea întârzierii nașterii în termen scurt [5, 57, 58, 77] pentru a permite transferul în siguranță la un centru perinatal și a permite corticosteroizilor prenatali să-și facă efectul. Aceștia sunt administrați mamelor, pentru a reduce riscul de deces neonatal [riscul relativ (RR) 0,69; interval de încredere 95% (CI)

0,58–0,81; NNT 20] și administrarea unui singur curs de corticosteroizi prenatali aparent nu este însoțită de nici un efect advers semnificativ la mamă sau la făt [80]. Betametazonul este un corticosteroid de preferință utilizat pentru a stimula dezvoltarea plămânilor la făt, din cauza unui risc redus de leucomalacie periventriculară chistică în comparație cu dexametazonul [9, 51]. Regimul recomandat este de două doze, a câte 12 mg, administrate intramuscular odată la 24 de ore [80]. Terapia cu administrarea corticosteroizilor prenatali este recomandată tuturor femeilor însărcinate cu risc de naștere prematură cu vârsta de gestație sub 35 de săptămâni. Deși în cadrul studiilor clinice cu administrarea corticosteroizilor prenatali nu a fost demonstrată o reducere statistic semnificativă a ratei SDR la nou-născuții < 28 de săptămâni, aceasta se datorează, probabil, numărului inadecvat de copii foarte prematuri incluși în primele studii [10]. Rezultate neurologice îmbunătățite au fost demonstrate chiar și la cei mai mici copii [10, 80]. Intervalul optim între tratament și naștere constituie mai mult de 24 de ore și < 7 zile după inițierea tratamentului cu steroizi [80].

Există controverse continue cu privire la utilizarea cursurilor repetate de corticosteroizi prenatali. Cu toate că un al doilea curs ar putea aduce beneficii clinice, în cazurile în care nașterea nu a avut loc, pentru reducerea ulterioară a SDR [25], date de monitorizare pe termen lung, deocamdată, nu sunt disponibile. Studiile pe animale au atestat schimbări în mielinizarea plămânilor ca urmare a expunerii repetate steroizilor prenatali [47, 113], iar în cadrul unui studiu de cohortă extins a fost observată o reducere a circumferinței capului la nou-născut odată cu expunerea sporită la steroizi prenatali [36]. Cea mai recentă revizuire sistematică publicată în baza de date Cochrane nu recomandă administrarea de rutină a cursurilor repetate de steroizi prenatali [24].

Tabelul 1

Gradele de recomandare și nivelurile dovezilor

Gradul de recomandare	Nivelul dovezii
A	Cel puțin o meta-analiză de calitate înaltă a studiilor clinice randomizate (RCT) sau un RCT de calitate înaltă aplicabil populației țintă.
B	Alte meta-analize ale studiilor clinice randomizate sau o revizuire sistematică de înaltă calitate a studiilor caz-control sau un studiu clinic randomizat de grad mic, dar cu o probabilitate înaltă de legătura cauzală.
C	Un studiu caz-control sau de cohortă bine realizat cu un risc mic de echivoc sau distorsionare.
D	Datele unor studii de tip: serii de cazuri, rapoarte de cazuri sau opinia expertului

Modificat după ghidul SIGN
www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/

Recomandări

1. Clinicienii ar trebui să ofere un singur curs de betametazon prenatal tuturor femeilor cu riscul nașterii premature (înainte de 35 de săptămâni de gestație) inclusiv în caz de naștere prematură iminentă, hemoragie

antepartum, rupere prematură a membranelor sau orice altă afecțiune care necesită naștere prematură electivă, deoarece acest tratament este asociat cu reducerea semnificativă a ratelor de SDR, deces neonatal, hemoragie intraventriculară și enterocolită necrotizantă (A)

2. 500 mg de eritromicină trebuie să fie administrată la fiecare 6 ore mamelelor cu rupere prematură a membranelor, înainte de declanșarea travaliului, deoarece aceasta reduce riscul nașterii premature (A).

3. În cazurile de naștere prematură este rezonabil să nu se administreze preparate tocolitice, deoarece nu există dovezi clare că acestea ar aduce rezultate mai bune. Totuși clinicienii ar trebui să ia în considerație posibilitatea administrării acestora pe termen scurt pentru a permite încheierea cursului de administrare de corticosteroizi prenatali și/sau transferul *in utero* la un centru perinatal (A).

4. Deși administrarea unui al doilea curs de steroizi prenatali în cazurile în care pacienta a primit primul curs, iar nașterea nu a avut loc ar putea aduce un beneficiu în ceea ce privește reducerea SDR, nu au fost semnalate alte beneficii importante din punct de vedere clinic și nu se pot face recomandări ferme (A).

Stabilizarea în sala de naștere

Nou-născuții cu deficit de surfactant obțin cu dificultate capacitatea reziduală funcțională și menținerea ventilației alveolare. În mod normal, mulți nou-născuți au fost resuscitați cu ajutorul ventilației cu balon și mască, deseori cu 100% oxigen [49], urmată de intubația timpurie pentru administrarea surfactantului profilactic cu ventilație manuală ulterioară cu 100% oxigen. În prezent există dovezi care arată că resuscitarea cu 100% oxigen este însoțită de mortalitate sporită la copiii născuți la termen sau aproape de termen [84]. Oxigenul pur poate fi dăunător și pentru copiii prematuri [67, 106], cauzând o reducere de 20% a fluxului sanguin cerebral după 2 ore de la naștere și gradient alveolo-arterial mai prost la copiii resuscitați cu oxigen în comparație cu cei resuscitați cu aer [67]. Pe lângă aceasta, este clar că volumul tidal necontrolat, fie prea mare sau prea mic, poate dăuna plămânilor imaturi [14, 50]. Presiunea pozitivă continuă prin căile respiratorii (CPAP) în sala de naștere este aplicată pe larg, cu toate că în prezent nu este clar dacă aceasta va reduce necesitatea de tratament ulterior cu surfactant sau de ventilație mecanică [33, 41]. Pulsoximetria în perioada imediată după naștere oferă informație utilă cu privire la rata bătăilor inimii în timpul resuscitării și poate contribui la evitarea nivelurilor maxime de hiperoxie [52]. În decursul fazei de tranziție după naștere, nivelul de saturație trebuie să crească treptat de la aproximativ 60 la 90% timp de 5 min [52]. Oximetria poate identifica copiii din afara acestui contingent și contribui la determinarea necesității nașterii cu oxigen inspirat. Datele studiului clinic despre resuscitarea copiilor prematuri sunt limitate și, de aceea, recomandările sunt neînsemnate.

Recomandări.

1. Cea mai mică concentrație de oxigen posibilă ar trebui să fie utilizată în timpul resuscitării, cu condiția că există o reacție adecvată a bătăii inimii ($>100/\text{min.}$) deoarece aceasta reduce vasoconstricția cerebrală (B) și poate reduce mortalitatea (B).

2. Începeți resuscitarea cu CPAP cu cel puțin 5-6 cm

de apă prin mască sau tuburi nazale pentru a stabiliza fluxul de aer și a stabili volumul rezidual funcțional (D).

3. Dacă pentru resuscitare este necesară ventilația cu presiune pozitivă, străduiți-vă să evitați volumul tidal excesiv, aplicând aparate de resuscitare care măsoară sau limitează presiunea inspiratorie maximă, deoarece aceasta poate reduce riscul de lezare a plămânilor (D).

4. Intubația trebuie să fie aplicată nou-născuților care nu au reacționat la ventilația cu presiune pozitivă prin mască sau celor care necesită terapie cu surfactant (D).

5. Pulsoximetria poate fi aplicată, pentru a controla furnizarea de oxigen în timpul resuscitării, cu scopul de a evita nivelurile maxime de hiperoxie. Trebuie să se țină minte faptul că saturația normală în decursul perioadei de tranziție după naștere poate constitui 50–80% (D).

Terapia cu surfactant

Terapia cu surfactant a revoluționat asistența respiratorie neonatală în decursul ultimelor două decenii. Majoritatea aspectelor aplicării acestuia au fost testate în cadrul studiilor clinice controlate randomizate multicentru, multe dintre care au fost supuse meta-analizelor. Este clar faptul că terapia cu surfactant, aplicată fie în scopuri profilactice [96], fie în calitate de terapie de urgență [97] la copiii cu SDR sau expuși riscului de dezvoltare a SDR reduce riscul de pneumotorax (scurgeri de aer din spațiul pulmonar) și deces neonatal. Studiile s-au axat pe determinarea dozei optime, timpului de administrare, a celor mai bune metode de administrare și a celui mai bun preparat cu surfactant.

Dozarea și redozarea surfactantului

O echipă experimentată de resuscitare/stabilizare neonatală joacă un rol critic în administrarea de surfactant. Sunt necesare cel puțin 100 mg/kg de fosfolipide [112], dar există unele date precum că o doză de 200 mg/kg ar putea fi mai eficientă în tratamentul SDR [78]. În cadrul majorității studiilor clinice a fost aplicată fie instilarea în bolus sau instilarea destul de rapidă timp de un minut și aceasta pare să fi contribuit la o distribuție mai bună a surfactantului [108]. Administrarea printr-un tub endotraheal cu lumen dublu, fără deconectare de la ventilația mecanică, contribuie, de asemenea, la reducerea efectelor adverse pe termen scurt, cum ar fi hipoxemia și bradicardia [108]. Cu cât mai devreme, de la începutul manifestării SDR este aplicată terapia cu surfactanți, cu atât mai bun este rezultatul acesteia. [99]. Profilaxia cu surfactant la copiii cu vârsta de gestație < 31 de săptămâni reduce mortalitatea (RR 0,61; 95% CI 0,48–0,77; NNT 20) și scurgerile de aer din spațiul pulmonar (RR 0,62; 95% CI 0,42–0,89; NNT 50) în comparație cu administrarea ulterioară de urgență a surfactantului, dar poate duce la intubarea și administrarea a tratamentului la unii copii fără ca acest lucru să fie necesar [99]. Aceste studii au fost realizate într-o perioadă când administrarea de corticosteroizi prenatali era redusă și din acest motiv poate fi recomandată o vârstă de gestație mai mică, posibil < 27 de săptămâni, pentru care se recomandă o administrare profilactică de rutină. Încercările de a prezice dezvolta-

rea SDR la anumiți copii prin aplicarea testului cu microbule poate intubațiile care nu sunt necesare, dar deocamdată această practică nu se aplică pe larg [34]. Scopul constă în tratarea copiilor expuși riscului de dezvoltare a SDR cât mai curând posibil și printre acești copii vor figura cei considerați a fi expuși riscului foarte înalt, care ar trebui să primească terapie profilactică în salonul de naștere înainte de stabilirea diagnozei. În cazul copiilor care au nevoie de surfactant, ventilația mecanică poate fi, de asemenea, evitată prin tehnica "INSURE" („ASIGURARE”) (intubare – surfactant – extubare la CPAP) și, în cadrul studiilor randomizate, această metodă a demonstrat reducerea necesității de aplicare a ventilației mecanice [102]. Cu cât mai curând se administrează surfactantul la manifestarea SDR, cu atât mai multe sunt șansele de evitare a ventilației [111].

În urma administrării surfactantului, după o perioadă variabilă de timp, poate apărea necesitatea de administrare a unei alte doze de surfactant. În cadrul studiilor randomizate s-ar părea că administrarea a două doze este mai eficientă decât administrarea unei singure doze [95], iar un studiu cu administrare de poractant alfa (vezi mai jos) a demonstrat că un număr de până la trei doze în comparație cu o singură doză reduce mortalitatea (13% vs. 21%) și scurgerile de aer din spațiul pulmonar (9% vs. 18%) [100]. Există două abordări referitoare la repetarea dozei, prima fiind rigidă cu doze ulterioare de surfactant administrate după o perioadă stabilită de timp și a doua fiind mai flexibilă cu administrarea dozei repetate la discreția pediatrilor. Ultima abordare este mai des aplicată. Un studiu sugerează că administrarea repetată de surfactant poate fi efectuată cu un prag înalt și aceasta reduce necesitatea retratării fără a afecta negativ rezultatul [53] și există date farmacochinetice în favoarea acestei abordări [112]. Terapia cu surfactant care depășește

o săptămână de la naștere duce la reacții acute, fără a înregistra diferențe în ce privește rezultatele pe termen scurt [76].

Preparatele cu surfactant

Există câteva tipuri diferite de preparate cu surfactant licențiate pentru administrare la nou-născuți cu SDR, inclusiv surfactanți sintetici (fără proteine) și naturali (extrași din plămâni de animale) (vezi Tabelul 2). În cadrul studiilor au fost comparate colfosceril palmitat cu calfactant și beractant și pumactant cu poractant alfa. Surfactanții naturali sunt mai buni decât preparatele sintetice, meta-analiza studiilor randomizate controlate atestând o reducere semnificativă a scurgerilor de aer din spațiul pulmonar (RR 0,63; 95% CI 0,53–0,75; NNT 25) și o reducere a mortalității (RR 0,86; 95% CI 0,76–0,98; NNT 50) [98]. Astfel surfactanții naturali reprezintă tratamentul preferențial. Studiile care compară surfactanții naturali de bovine, calfactant și beractant, nu au atestat nici o diferență în ce privește rezultatul la administrarea în scopuri profilactice sau în calitate de terapie de urgență [15, 16]. Studiile care compară poractant alfa, extras de la porci și beractant, extras de la bovine, administrat individual în calitate de terapie de urgență atestă rezultate mai rapide în ce privește oxigenarea atunci când este administrat primul preparat și o tendință spre mortalitate redusă la fiecare studiu [78, 101]. În general, poate exista un avantaj de supraviețuire (RR 0,29; 95% CI 0,10–0,79; NNT 14) cu poractant alfa când o doză de 200 mg/kg este comparată cu 100 mg/kg de beractant pentru tratarea SDR [42]. S-au făcut comparații între surfactantul sintetic nou, lucinactant și colfosceril palmitat și beractant [72], lucinactant și poractant alfa [92]. Acest surfactant, deocamdată, nu este licențiat pentru tratarea SDR la nou-născuți.

Tabelul 2.

Preparatele cu surfactant 2007

Denumirea Generică	Denumirea comercială	Sursa	Producătorul	Doza (volumul)
Pumactant	ALEC*	Sintetic	Britania (MB)	Nu mai este produs
Bovactant	Alveofact*	Bovine	Lyomark (Germania)	50 mg/kg/doză (1,2 ml/kg)
BLES	BLES*	Bovină	BLES Biochemicals (Canada)	135 mg/kg/doză (5 mL/kg)*
Poractant alfa	Curosurf*	Porcine	Chiesi Farmaceutici (Italy)	100–200 mg/kg/doză (1.25–2.5 mL/kg)
Colfosceril palmitate	Exosurf*	Sintetic	GlaxoSmithKline (USA)	64 mg/kg/doză (5 mL/kg)*
Calfactant	Infasurf*	Bovină	ONY Inc. (USA)	105 mg/kg/doză (3 mL/kg)
Surfactant-TA	Surfacten*	Bovină	Tokyo Tanabe (Japan)	100 mg/kg/doză (3.3 mL/kg)*
Lucinactant	Surfaxin*	Sintetic ₁	Discovery Labs (USA)	Nu este licențiat
Beractant	Survanta*	Bovină	Ross Labs (USA)	100 mg/kg/doză (4 mL/kg)

*Nu este disponibil în Europa.

Recomandări

1. Nou-născuților cu SDR sau expuși riscului mare de SDR trebuie să li se administreze surfactant, deoarece acesta reduce mortalitatea și scurgerea de aer din spațiul pulmonar (A).

2. Profilaxia (în decurs de 15 minute de la naștere) trebuie să fie aplicată aproape tuturor nou-născuților cu vârsta de gestație de până la 27 de săptămâni. Profilaxia trebuie să fie aplicată nou-născuților cu vârsta de gestație de peste 26 se săptămâni dar < 30 de săptămâni, dacă este necesară intubația în sala de naștere sau dacă mamei nu i s-au administrat corticosteroizi prenatali (A).

3. Copiii netratați trebuie să fie administrați surfactant de urgență cât mai devreme, dacă aceștia manifestă simptome de SDR cum ar fi necesitate sporită de oxigen (A). Instituțiile medicale trebuie să elaboreze protocoale interne de intervenție în cazul când SDR progresa (D).

4. O a doua, iar uneori o a treia doză de surfactant ar trebui să fie administrată dacă există dovezi că copiii sunt afectați de SDR, cum ar fi necesitate persistentă de oxigen și necesitate de

ventilație mecanică sau, în cazul în care este necesar mai mult de 50% de oxigen, CPAP la 6 cm de H₂O, deoarece aceasta reduce pneumotoraxul și probabil mortalitatea (A).

5. Copiii cu CPAP ar trebui să li se administreze o a doua doză de surfactant, dacă se consideră că aceștia au nevoie de ventilație mecanică (D).

6. Surfactanții naturali ar trebui să fie preferați față de cei sintetici, deoarece aceștia reduc scurgerile de aer din spațiul pulmonar și mortalitatea (A). Din surfactanții naturali, cei extrași de la bovine, beractant și calfactant par similari după eficacitatea lor, dar poractant alfa cu doza de 200 mg/kg administrat de urgență în scopuri terapeutice duce la supraviețuirea mai multor nou-născuți în comparație cu beractant (B).

7. Dacă este posibil, durata ventilației mecanice ar trebui să fie redusă prin extubare imediată (sau timpurie) urmată de CPAP în urma administrării surfactantului cu condiția că starea copilului este stabilă (B).

Suplimentarea cu oxigen după stabilizare

În prezent, nu există dovezi clare, pentru a determina saturația optimă cu oxigen în timpul conduitei SDR acut. Studiile la copiii mai maturi, care necesită resuscitare, sugerează că recuperare are loc mai repede atunci când se folosește aer în comparație cu 100% oxigen [82] cu dovezi mai puține de stres oxidativ [110], fără diferențe în ce privește rezultatele pe termen lung [106]. După perioada neonatală, datele sugerează că saturația cu oxigen la copiii prematuri, care primesc oxigen suplimentar, ar trebui să fie menținută sub 93% și să nu depășească 95% în vederea prevenirii retinopatiei de prematuritate (ROP) și displasiei bronhopulmonare (BPD) [6, 84]. Studii extinse în vederea determinării efectelor benefice potențiale de reducere a progresării ROP prin obținerea saturației mai înalte nu au demonstrat nici un fel de rezultate

oftalmologice îmbunătățite, totuși copiii cu un procent mai mare de oxigen au prezentat mai multe simptome respiratorii și o incidență sporită de dependență cronică de oxigen [64, 105]. Pare logică evitarea excesului de expunere la oxigen în orice perioadă, deoarece nu există motive pentru care s-ar considera că copiii în primele câteva zile după naștere tolerează hiperoxia mai bine decât mai târziu. Există date care sugerează că fluctuațiile saturației cu oxigen, de asemenea, pot aduce daune, fiind asociate cu o incidență sporită de ROP [20, 26]. După administrarea surfactantului natural ar putea să se atingă niveluri maxime de hiperoxie, care este asociată cu o creștere a hemoragiei intraventriculare de grad I și II [21]. Antioxidanții cum ar fi vitamina A și E și enzima superoxid dismutaza au fost administrați la copiii cu riscul de dezvoltare a BPD printr-o încercare de a reduce inflamația plămânilor indusă de radicali fără oxigen. Până acum, doar vitamina A a dat unele speranțe, cu o reducere modestă, dar statistic importantă a BPD la copiii tratați cu vitamina A administrată intramuscular în comparație cu grupurile de control [27].

Recomandări

1. La copiii care primesc oxigen, saturația ar trebui să fie menținută mereu sub 95% deoarece aceasta poate reduce ROP și BPD (D).

2. După administrarea surfactantului, evitați nivelul maxim de hiperoxie prin reducerea rapidă a FiO₂, deoarece aceasta este asociată cu gradul I și II IVH (C).

3. Luați în considerație posibilitatea de a administra intramuscular vitamina A, deoarece aceasta reduce BPD, cu toate că această vitamină va trebui să fie administrată prin injecții de trei ori săptămânal, în decurs de 4 săptămâni (A).

Rolul CPAP în managementul RDS

Presiunea pozitivă continuă prin căile respiratorii (CPAP) deseori este aplicată pentru ventilația mecanică cu scopul de a asigura susținerea respiratorie la copiii cu SDR, în pofida absenței datelor de la ultimele studii randomizate care ar demonstra eficiența lor la această populație [104].

Ventilația mecanică este dăunătoare pentru plămâni imaturi și ar trebui să fie evitată dacă este posibil. CPAP reduce necesitatea de reintubare, dacă aceasta este aplicată după extubare de la ventilația mecanică și la cel puțin 5 cm de apă, presiunea devine necesară pentru a atinge această stare [28]. Nu există dovezi precum că aplicarea CPAP va preveni deficitul de surfactant, dar copiilor cu SDR nesemnificativ deseori li se aplică CPAP fără a li fi administrat surfactantul [81]. Cu cât mai devreme se aplică CPAP, cu atât este mai mare șansa de a evita ventilația mecanică (RR 0,55; 95% CI 0,32–0,96; NNT 6) [46x]. Nu există dovezi care ar atesta diferențe în rezultatele pe termen lung cu diferite aparate folosite, pentru a asigura CPAP nazală [63], totuși, studiile au arătat că tuburile binazale scurte sunt mai bune decât tubul simplu în ceea ce privește reducerea necesității de reintubare (RR 0,59; CI 0,41–0,85; NNT 5) [29]. Recent, aparatele

cum ar fi generatorul de flux au fost produse conform tehnologiei care să asigure baza ventilației nazale sincronizate. Studiile restrânse la copii care suferă de apnee au asigurat rate reduse de extubare nereușită la copiii respirația nazală a cărora este susținută [62]. Studiile mici la copii afectați de SDR au atestat o respirație grea prin ventilația nazală în comparație cu doar CPAP [3], dar date pe termen lung nu sunt disponibile și există necesitatea de a desfășura studii mai extinse.

Recomandări

1. CPAP ar trebui să fie inițiată la toți copiii expuși riscului SDR cum ar fi cei cu vârsta de gestație < 30 de săptămâni cărora nu li se aplică ventilație mecanică până la stabilirea statutului lor clinic (D).

2. CPAP cu administrarea timpurie de urgență a surfactantului ar trebui să fie aplicată la copiii cu SDR pentru a reduce necesitatea ventilației mecanice (A).

3. Tuburile binazale scurte cum ar fi cele ale generatorului de flux, ar trebui să fie utilizate cu preponderență față de tubul simplu, deoarece acestea reduc necesitatea de intubare (C) și o presiune de cel puțin 6 centimetri de apă ar trebui să fie aplicată, deoarece aceasta reduce necesitatea de reintubare la copiii cu extubare recentă (A).

Strategii de ventilație mecanică

Scopul ventilației mecanice (VM) constă în asigurarea unui nivel acceptabil de gaze sanguine acceptabile cu riscuri minime de lezare a plămânilor, deteriorare hemodinamică și alte efecte adverse, cum ar fi hipocapnia însoțită de deteriorare neurologică. Înainte ca surfactantul să devină accesibil, VM a demonstrat o reducere a mortalității cauzate de SDR [44]. VM poate fi asigurată ca ventilație cu presiune pozitivă intermitentă (IPPV) sau ventilație oscilatorie cu frecvență înaltă (HFOV) [45]. Principiul VM constă în stabilizarea volumului plămânilor după recrutare la un volum optim cu presiune expiratorie pozitivă (PEEP) sau presiune dilatatoare continuă (CDP) sau HFOV pentru ca plămânii să fie deschiși în decursul întregului ciclu respiratoriu. Tratarea SDR cu VM poate fi împărțită în două etape: recrutare, stabilizare, însănătoșire și dezobișnuire. Pentru recrutare PEEP și presiune inspiratorie maximă (PIP), sau CDP sau HFOV prezintă importanță crucială. Odată ce starea s-a stabilizat datorită VM, copiii cu SDR trebuie să fie dezobișnuți în mod brusc în vederea extubării, cu condiția că aceasta este sigură din punct de vedere clinic și prezintă rezultate acceptabile privind nivelul gazelor sanguine. Hipocapnia ar trebui să fie evitată dacă este posibil, deoarece aceasta este însoțită de riscuri înalte de BPD și leucomalacie periventriculară [30, 39]. Extubarea poate avea succes cu condiția că aceasta este efectuată cu 6-7 cm H₂O de presiune medie în căile respiratorii cu moduri convenționale și de la 8-9 cm H₂O de CDP cu HFOV chiar și la copii mici. Extubarea la CPAP nazală reduce riscul reintubării (RR 0,62; 95% CI 0,49-0,77; NNT 6) [28]. Toate tipurile de VM potențial pot provoca leziuni ale plămânilor. O strategie de minimizare a lezării plămânilor constă în optimizarea volumului plămânilor, evitând în același timp

volumul tidal excesive și atelectazia.

Înainte se considera că aceasta se putea obține cel mai bine cu HFOV, totuși, cu introducerea ventilației convenționale de protecție a plămânilor cu volum tidal mic, unele beneficii ale HFOV în comparație cu ventilația convențională în ce privește reducerea incidenței de BPD s-au micșorat [17]. Strategia și tehnica prezintă o importanță mai mare decât modul efectuării ventilației și trebuie să fie aplicată metoda care se bucură de cel mai mare succes în instituția Dvs. [7, 23, 30]. HFOV poate fi utilă în calitate de terapie de urgență la copiii care suferă de insuficiență respiratorie severă cu IPPV [37]. HFOV de urgență reduce scurgerile noi de aer din spațiul pulmonar (RR 0,73; 95% CI 0,55-0,96; NNT 6), dar mai există preocupări cu privire la riscurile sporite de hemoragie intraventriculară (RR 1,77; 95% CI 1,06-2,96; NNH 6) la copiii prematuri [13]. Efectul surfactantului constă în îmbunătățirea corespunderii și, prin urmare, a volumului plămânilor. Dilatarea excesivă ar trebui să fie examinată dacă starea copilului se înrăutățește din cauza VM în urma administrării surfactantului. Lezarea plămânilor pe termen scurt poate duce la scurgere de aer, cum ar fi pneumotoraxul sau emfizema interstițială pulmonară și pe termen mai lung poate duce la BPD. În prezent, sunt accesibile multe tipuri de VM, senzori încorporați ai fluxului de aer care pot depista cu precizie eforturile de respirație, măsura inspirației și volumul de gaz expirat. Majoritatea acestor noi modalități de ventilație au fost studiate în cadrul unor studii clinice restrânse. Ventilația direcționată cu volum tidal poate fi utilă pentru a evita dilatarea excesivă dăunătoare și pentru a reduce episoadele de hipocapnie, dar nu există date de monitorizare pe termen lung, care să fie în favoarea aplicării de rutină a acesteia [56, 70]. Ventilația declanșată de pacient sau sincronizată poate reduce durata VM în decursul procesului de dezobișnuire la copiii foarte mici, totuși nu sunt date care ar demonstra vreun beneficiu pe termen lung în ceea ce privește supraviețuirea sau reducerea de BPD w38]. Tolerând nivelurile înalte de PaCO₂ în timpul dezobișnuirii, de asemenea, s-a încercat să se faciliteze exturbarea timpurie, cu toate că nu există date suficiente care ar susține această abordare w14]. Terapia cu cafeină poate facilita exturbarea reușită și reduce BPD, totuși sunt necesare date de monitorizare pe termen lung, pentru a determina siguranța acestei terapii w86]. Oxidul nitric inhalat, de asemenea, a fost administrat la copiii prematuri, încercând să se reducă necorelarea ventilație-perfuzie și inflamația pulmonară, dar nu există date clare care ar demonstra că aceasta generează rezultate îmbunătățite sau reduce riscul de BPD w8, 59, 109].

Recomandări

1. Ventilația mecanică (VM) ar trebui să fie aplicată pentru a susține copiii cu insuficiență respiratorie, deoarece aceasta sporește șansele de supraviețuire (A).

2. Toate modalitățile de VM pot cauza leziuni ale plămânilor și ar trebui să fie limitate la o durată cât se poate de scurtă, cu condiția că există o șansă rezonabilă

de extubare reușită (D).

3. Evitați hipocapnia, dacă este posibil, deoarece aceasta este însoțită de riscuri sporite de BPD și leumalacie periventriculară (B).

4. După extubare, copiilor ar trebui să li se aplice CPAP nazală, deoarece aceasta reduce necesitatea de reintubare (A).

Tratamentul profilactic împotriva sepsisului

Apariția timpurie a infecției cu streptococ de grup B (GBS) este cea mai frecventă cauză de infectare gravă a nou-născuților [18]. La femeile care, după cum se știe, sunt infectate cu GBS, riscul sepsisului timpuriu poate fi redus prin administrarea profilactică de antibiotice intrapartum (RR 0,12; 95% CI 0,03–0,44; NNT 20) [93]. Sepsisul GBS timpuriu este relativ rar, afectând până la 1:1000 de nou-născuți, totuși, 30% dintre copiii prematuri vor deceda și există o proporție mare de sechele neurologice, în special, la cei afectați de meningită. Prematuritatea, printre alți factori de risc, sporește probabilitatea de afectare cu GBS și simptomele pneumoniei GBS timpurii seamănă mult cu SDR. Din această cauză screening-ul tuturor copiilor afectați de SDR este considerat a fi o practică bună, prin efectuarea hemoculturii, precum și prin căutarea altor dovezi ale sepsisului cum ar fi neutropenia, trombocitopenia sau nivelul sporit al proteinei reactive C. Tratamentul cu antibiotice împotriva GBS ar trebui să fie inițiat la copiii afectați de SDR până când sepsisul nu va fi exclus, deseori prin hemocultură negativă după 48 de ore.

Recomandări

1. Copiilor afectați de SDR ar trebui să li se efectueze hemoculturi în mod regulat înainte începerii tratamentului cu administrare intravenoasă a penicilinei sau ampicilinei (D). Aceasta ar putea reduce mortalitatea cauzată de GBS timpuriu cu toate că nu există date obținute în cadrul studiilor randomizate controlate, care să susțină această abordare.

Terapia de susținere

Pentru ca copiii afectați de SDR să ateste cele mai bune rezultate, este esențial ca acestora să li se aplice terapie de susținere optimă, inclusiv menținerea temperaturii corporale normale, terapia cu lichide, susținere nutrițională adecvată, conduita ductului arterial și măsuri de menținere a tensiunii arteriale adecvate.

Controlul temperaturii

Metodele tradiționale folosite pentru a menține temperatura corpului la nou-născuți nu sunt eficiente la copiii prematuri [22], astfel se recomandă aplicarea tehnicilor suplimentare de încălzire. Imediat după naștere toate eforturile ar trebui să fie făcute în vederea reducerii pierderii de căldură, pentru a preveni hipotermia, deoarece acestea sporesc șansele de supraviețuire [89]. Hipotermia poate fi prevenită înfășurând și ștergând corpul copilului cu păături încălzite din timp, dezvelind copilul din păturile umede, punându-l la cald utilizând încălzitoare radiante servocontrolate [1]. Utilizarea unei pungi a unui înveliș de polietilenă va reduce hipotermia în

timpul terapiei desfășurate în sala de naștere și copiii cu vârsta de gestație > 28 de săptămâni vor fi transferați în secția de terapie intensivă (NICU), ceea ce ar putea reduce rata de deces în spital, cu toate acestea nu este clar care sunt riscurile de hipertermie care ar putea apărea în decursul aplicării acestei tehnici și nu există studii de monitorizare pe termen lung [69].

Încălzitoarele radiante pot fi utilizate pentru accesibilitate în cadrul secției de terapie intensivă, totuși, în comparație cu incubatoarele, pierderile de apă sporite insensibile apar chiar dacă este utilizat un scut termic, iar durata utilizării acestora ar trebui să fie redusă la minimum [35]. La copiii prematuri plasați în incubatoare, aplicarea temperaturii servocontrolate de 36°C reduce rata mortalității neonatale [91].

Recomandări

1. Temperatura axilară ar trebui menținută la 36,1–37°C, iar temperatura pielii abdomenului la 36–36,5°C [4] (C).

Terapia cu lichide și cea nutrițională

Datele curente obținute în cadrul studiilor controlate randomizate sunt insuficiente pentru a concluziona faptul că terapia cu lichide și electroliți joacă un rol major în patogeneza SDR și BPD [65]. Apa extracelulară și micșorarea cantității de sodiu în primele zile postnatale probabil are un caracter fiziologic, iar cântărirea zilnică este utilă pentru a contribui la ghidarea terapiei cu lichide. Există puține date care să demonstreze că restricția consumului de lichide are un efect pozitiv, cu toate că consumul sporit de lichide ar putea cauza daune cu incidență sporită de duct arterial persistent (DAP), BPD și enterocolită necrotizantă (ECN) [11]. Tratamentul majorității copiilor ar trebui să înceapă cu administrarea intravenoasă de lichide cu o doză de 70–80 mL/kg/zi [87]. Consumul de sodiu ar trebui să fie inițial limitat, apoi inițiat după începutul diurezei [43]. Nu există date în favoarea utilizării diureticelor în cazul SDR [19]. Nutriția timpurie este o parte importantă a planului general de tratament pentru copiii cu SDR. Inițial nutriția enterală ar putea să nu fie posibilă sau dezirabilă, astfel nutriția ar trebui să fie utilizată în calitate de nutriție preterală (NP), pentru a asigura energie și aminoacizi suficienți, cu scopul de a preveni un echilibru negativ și a promova creșterea timpurie sporind sinteza de proteine și retenția de nitrogen [2, 79, 90]. De obicei, nutriția sunt introduși încet, dar un studiu recent a arătat că poate fi introdusă întreaga cantitate necesară de glucoză, aminoacizi și lipide în mod sigur la copiii prematuri din prima oră după naștere [48]. Studiile timpurii randomizate au arătat că NP a sporit șansele de supraviețuire cu 40% la copiii cu vârsta de gestație de 28-30 de săptămâni afectați de SDR și aceasta determină o ședere în spital mai scurtă [40, 68]. Nu se știe dacă nutriția enterală este sigură, atunci când se înregistrează tulburări hemodinamice, cum ar fi hipotensiunea; PDA și terapia cu indometacină, dar SDR nu prezintă o contraindicație pentru alimentare, iar copiii pot fi alimentați cu cantități mici de lapte

matern cu condiția că aceștia au o stare clinică stabilă, chiar dacă au un cateter ombilical *in situ* [54]. Alimentația minimă enterală sau „trofică” cu lapte matern ar trebui să fie asigurată în vederea sporirii maturității și funcționării tractului gastrointestinal, reducerii intoleranței și timpului pentru completarea nutriției enterale, creșterii masei corpului, reducerii timpului de ședere în spital [12, 66, 71]. O revizuire Cochrane nu arată nici o creștere relevantă din punct de vedere statistic a riscului ECN cu alimentație trofică [107].

Recomandări

1. Tratamentul majorității copiilor ar trebui să înceapă cu administrarea intravenoasă de lichide cu doza de 70–80 mL/kg/zi cu păstrarea umidității de 80% în incubator (**D**).

2. Terapia cu lichide și electroliți ar trebui să fie prevăzută în mod individual la copiii prematuri, permițând o pierdere zilnică din masa corpului de 2,5–4% (15% total), decât impunerea unei progresării zilnice fixe (**D**).

3. Consumul de sodiu ar trebui să fie limitat în primele zile după naștere și inițiat după începutul diurezei, cu monitorizarea atentă a echilibrului de lichide și nivelului de electroliți (**B**).

4. Ar trebui să aibă loc o administrare timpurie de proteine, calorii și lipide în decursul NP deoarece aceasta sporește șansele de supraviețuire (**A**).

5. Nutriția enterală minimă ar trebui să înceapă la copiii cu stare stabilă afectați de SDR, deoarece aceasta va reduce durata spitalizării (**B**).

Menținerea tensiunii arteriale

Hipotensiunea arterială a fost asociată cu morbiditatea și mortalitatea sporită la copiii prematuri. Totuși, există puține dovezi care să confirme că tratarea hipotensiunii arteriale îmbunătățește rezultatele clinice. Nu există date care ar determina care trebuie să fie tensiunea arterială acceptabilă, normală [32, 88], dar mulți clinicieni țin să mențină tensiunea arterială medie mai mare decât vârsta de gestație în săptămâni. La nou-născutul prematur, nu există o legătură strânsă între tensiunea arterială sistemică și debitul cardiac [60] și anume debitul cardiac și perfuzia țesutului sunt, probabil, cei mai importanți factori care determină rezultatele. Este dificil de măsurat ultrasonografic debitul cardiac din punct de vedere tehnic din cauza prezenței elementelor de șuntare a ductului. Într-o oarecare măsură perfuzia țesutului poate fi determinată pe cale clinică prin debitul adecvat de urină și absența acidozei metabolice semnificative. Hipotensiunea în decursul fazei acute a SDR rareori are legătură cu hipovolemia, iar creșterea volumului ar trebui să se limiteze la 10–20 mL/kg [75]. Administrarea de coloizi este asociată cu o rată sporită a mortalității și cu dependență de oxigen, iar cristalozii ar trebui utilizați de preferință în cazul suspectării hipovolemiei [94]. Dopamina prezintă mai multe avantaje decât dobutamina pentru tratarea hipotensiunii la copiii prematuri în ceea ce privește rezultatele pe termen scurt [103], însă dobutamina poate fi o alegere mai rațională, dacă hipotensiunea este ca-

uzată de insuficiența miocardică. Hidrocortizonul poate fi folosit pentru tratarea hipotensiunii, după ce tratarea convențională nu a reușit [73], dar ar putea exista un risc înalt de perforație intestinală, în special dacă a fost administrată concomitent indometacina.

Recomandări

1. Tratarea hipotensiunii arteriale este recomandată atunci, când există date care atestă o perfuzie slabă a țesutului (**C**).

2. Analiza cu ultrasunete Doppler a hemodinamicii sistemice ar trebui să fie utilizată când apare posibilitatea de a determina mecanismele responsabile de hipotensiune și a determina tratamentul (**D**).

3. În absența ultrasunetului cardiac, creșterea cantității saline de 0,9% cu 10 mL/kg ar trebui să fie aplicată în primul rând la tratarea hipotensiunii pentru a exclude hipovolemia (**D**).

4. Ar trebui să se administreze mai degrabă dopamină (2–20 mg/kg/min), decât dobutamină, dacă creșterea cantității nu îmbunătățește în mod satisfăcător tensiunea arterială (**B**).

5. Infuziile de dobutamină (5–10 mg/kg/min) sau epinefrină (0,01–1 mg/kg/min) ar putea fi administrate în mod suplimentar dacă doza maximă de dopamină nu reușește să îmbunătățească în mod satisfăcător tensiunea arterială (**D**).

6. Hidrocortizonul (1 mg/kg 8 pe oră) ar trebui să fie administrat în cazuri de hipotensiune refractară dacă terapia convențională nu a reușit (**B**).

Conduita ductului arterial persistent

Ductul arterial persistent (DAP) ar putea cauza unele probleme clinice la copiii foarte prematuri afectați de SDR. Indometacina profilactică va reduce DAP și IVH, dar nu există diferență în rezultatele pe termen lung [61, 85]. Alternativ, indometacina sau ibuprofenul pot fi folosite când apar semne timpurii ale SDR cum ar fi hipotensiunea cu presiuni mari a pulsului. Eficiența indometacinei și a ibuprofenului în cadrul tratamentului DAP este aceeași, cu toate că ibuprofenul este însoțit de o rată mică a frecvenței efectelor adverse renale [74]. În prezent există dovezi insuficiente fie ale beneficiilor pe termen scurt, fie ale rezultatelor îmbunătățite pe termen

lung, în tratarea SDR fie cu indometacină sau cu ibuprofen sau intervenție chirurgicală. Tratarea farmacologică sau chirurgicală a DAP presimptomatice sau simptomatice trebuie să se bazeze pe analiza individuală a rezultatelor clinice și datelor ecocardiografice ce sugerează toleranță slabă a SDR.

Recomandări

1. Profilaxia cu indometacină reduce SDR și IVH severă, dar nu există date care ar demonstra diferență în rezultatele pe termen lung, de aceea nu se pot formula recomandări ferme (**A**).

2. Dacă se ia o decizie de a întreprinde unele încercări de închidere terapeutică a DAP, atunci dovezile arată că indometacina sau ibuprofenul s-au demonstrat a fi la fel de eficiente (**B**).

Sumarul recomandărilor

Copiii prematuri expuși riscului SDR ar trebui să se nască în centre unde este disponibilă asistența adecvată, inclusiv ventilația mecanică. Dacă este posibil, nașterea ar trebui să fie întârziată pentru a putea permite beneficiul maxim al terapiei prenatale cu corticosteroizi. La naștere, resuscitați cu grijă, evitând volumul tidal excesiv și expunerea la 100% O₂ dacă aceasta este posibil, cu condiția unei reacții adecvate a ratei bătăilor inimii (>100/min). În cazul copiilor extrem de prematuri, intubarea la naștere ar putea fi considerată potrivită pentru administrarea surfactantului profilactic. În cazul copiilor mai maturi, CPAP ar trebui inițiată mai devreme și surfactantul de urgență trebuie administrat mai devreme, dacă apar semnele SDR. Surfactanții naturali ar trebui să fie utilizați și administrați cât mai repede posibil în decursul manifestării SDR. Copiii mai maturi pot fi deseori extubați cu aplicarea CPAP imediat după administrarea surfactantului și la fiecare copil individual trebuie să se stabilească dacă acesta poate tolera această extubare. La cei care necesită ventilație mecanică, încercați să aplicați ventilația pentru o durată cât mai scurtă, străduindu-vă să evitați hiperoxia și hipocapnia. Administrarea dozelor repetate ar putea fi necesară dacă există în continuare dovezi ale SDR. După extubare, copiilor ar trebui să li se aplice CPAP până când va fi clar că starea lor este stabilă. În decursul conduitei SDR, este importantă terapia eficientă de susținere. Antibioticele ar trebui să fie administrate până la excluderea sepsisului. Temperatura corpului ar trebui să fie întotdeauna menținută în limite normale, iar echilibrul corect al lichidelor cu suport nutrițional, inițial sub formă de nutriție parenterală, ar trebui controlat. Tensiunea arterială ar trebui monitorizată în mod sistematic, cu scopul de a menține perfuzia normală a țesutului, dacă este necesar prin utilizarea medicamentelor inotrope și trebuie să se analizeze dacă este indicată închiderea ductului arterial pe cale farmacologică.

Conflict de interese

Un grup de experți europeni s-a reunit din inițiativa

Chiesi Farmaceutici, Parma, Italia în vederea elaborării liniilor directoare bazate pe dovezi cu privire la conduita SDR. Procesul a fost finanțat printr-un grant educațional, iar membrii grupului au primit onorarii pentru contribuția lor. Liniile directoare au fost elaborate folosind metodologia bazată pe dovezi prezentată în Tabelul 1, iar compania farmaceutică nu a avut nici o contribuție editorială. Ola Didrik Saugstad este membră a Consiliului Consultativ al Chiesi Farmaceutici.

Referințe

- [1] 2005 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Partea 13: Neonatal Resuscitation Guidelines. *Circulation*. 2005;112:IV-188–95.
- [2] **Adamkin DH, McCleod RE Jr, Desai NS, McCulloch KM, Marchildon MB.** Comparison of two neonatal intravenous amino acid formulations in preterm infants: a multicenter study. *J Perinatol*. 1991;11:375–82.
- [3] **Aghai ZH, Saslow JG, Nakhla T, et al.** Synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation (SNIPPV) decreases work of breathing (WOB) in premature infants with respiratory distress syndrome (RDS) compared to nasal continuous positive airway pressure (NCPAP). *Pediatr Pulmonol*. 2006;41(9):875–81.
- [4] American Academy of Pediatrics/American College of Obstetrics and Gynecology. *Guidelines for Perinatal Care*. 5th ed. 2002. ISBN: 0-915473-89-5.
- [5] **Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, et al.** Betamimetics for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004352.
- [6] **Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, et al.** Oxygensaturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2003;349(10):959–67.
- [7] **Attar MA, Donn SM.** Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol*. 2002; 7(5):353–60.



V. Moșin., Alina Hotineanu., A. Hotineanu, Raisa Hotineanu
**OPTIMIZAREA DIAGNOSTICULUI ȘI TRATAMENTUL INFERTILITĂȚII
LA FEMEILE CU HIDROSALPINX**

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală (director- prof V. Moșin)

Infertilitatea constituie o problemă de importanță majoră pentru toate țările lumii, inclusiv pentru Republica Moldova. Conform datelor literaturii de specialitate, aproximativ 10-15% dintre cuplurile de vârstă reproductivă sunt infertile [1,3, 19]. Studiile recente relevă o creștere a ratei infertilității [4]. Acest fenomen se datorează preponderent răspândirii largi a bolilor cu transmitere sexuală și avortului efectuat în condiții nesigure. Tendințele actuale de întemeiere tardivă a unei familii, relațiile sexuale premaritale, cu schimbul frecvent al partenerilor sexuali agravează și mai mult starea de lucruri [2, 18].

Conform datelor investigațiilor științifice, primul loc în structura infertilității îl dețin factorii tubo-peritoneali [5, 17]. Actualmente există un șir de publicații care elucidează etio-patogenia, aspectele de diagnostic și de tratament al infertilității tuboperitoneale [6]. S-a demonstrat că infertilitatea tubară este, de regulă, o complicație a bolii inflamatorii pelvine (BIP) acute, recidivante sau cronice.

Printre agenții microbieni implicați în survenirea BIP un rol primordial se acordă infecției cu *Chlamydia trachomatis* [7, 16]. Se consideră că infecția chlamydiană cronică determină alterarea anatomiei și a fiziologiei trompelor uterine, cu formare frecventă de hidrosalpinx [8, 15].

În ultimii ani o arie tot mai importantă de cercetare revine studiului aspectelor imunologice ale procesului reproductiv [9, 14]. S-au acumulat date științifice care demonstrează că în caz de inflamație pelvină, în special cu formare de hidrosalpinx se produc dereglări imunologice generale și locale, care împiedică survenirea sarcinii sau o pun sub pericol de întrerupere [10, 12].

Una dintre metodele de bază de tratament al infertilității tuboperitoneale o constituie chirurgia laparoscopică [12, 13]. Eficacitatea acestei metode în restabilirea funcției reproductive însă rămâne redusă [13]. Se consideră că eșecul tratamentului operatoriu e cauzat de schimbările distructive ale peretelui tubar și ale aparatului cilio-fimbrial, de modificările imunologice peritoneale [8, 14]. De asemenea, laparoscopiile repetate au constatat o rată înaltă de reobturare a părților ampulare ale trompelor uterine [12, 15].

Prezența hidrosalpinxului influențează negativ și rezultatele fertilizării in vitro (FIV) [7, 16]. Actualmente însă rămân neelucidate mecanismele patogenetice prin care obstrucția tubară, în special, cu formare de hidrosalpinx, afectează procesul reproductiv, precum și tactica de reabilitare a funcției reproductive la femeile cu hidrosalpinx prin reproducerea asistată.

Reieșind din aceste considerente, scopul lucrării date a fost: ”Studierea particularităților clinico-imunologice, optimizarea principiilor de diagnostic și de tratament prin reproducere asistată a infertilității tubare”.

Obiectivele lucrării au constatat în:

1. Studiarea compoziției chimice și a proprietăților imuno-biologice ale secretului tubar în caz de hidrosalpinx.
2. Determinarea eficacității aplicării ocluziei proximale preventive în caz de obstrucție ampulară și de hidrosalpinx în cadrul programului de reproducere asistată.
3. Optimizarea diagnosticului și a conduitei pacienților cu infertilitate tubară.

Materiale și metode

Pentru realizarea scopului și a obiectivelor tratate în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică medicală au fost selectate 102 paciente cu infertilitate și hidrosalpinx bilateral. Pacientele investigate au fost divizate în următoarele loturi clinice:

Lotul 1 – 52 paciente cu hidrosalpinx fără clemare tubară proximală preventivă

Lotul 2 – 50 paciente cu hidrosalpinx cu clemare tubară proximală preventivă

Diagnosticul de hidrosalpinx a fost stabilit în baza datelor histerosalpingografiei/ecografiei sau a laparoscopiei.

Pentru elucidarea aspectelor etiopatogenetice ale infertilității în caz de hidrosalpinx, prin ghidaj ecografic sau laparoscopic, a fost extras lichidul din hidrosalpinx, supus ulterior unui diagnostic biochimic și imunologic.

Studiul compoziției biochimice al secretului din hidrosalpinx a inclus investigarea următorilor parametri: pH, osmolaritatea, concentrația ionilor de sodiu (Na), potasiu (K), clor (Cl), calciu (Ca), glucoză, lactați și bi-

carbonați. Investigațiile s-au efectuat cu ajutorul analizatorului biochimic al firmei „ABBOT”.

Supernatantul lichidului din hidrosalpinx a fost analizat urmărindu-se depistarea IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, TNF α și IFN γ prin metodă imunoenzimatică cantitativă (ELISA), aplicând kiturile firmei Immunotech SA (Marseille, France).

Pentru evaluarea interacțiunii spermatozoizilor cu secretul din hidrosalpinx au fost selectate probele normale ale spermei în concordanță cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (1999): volum > 2 ml, concentrație > 20 mln spermatozoizi/ml, motilitate > 50% spermatozoizi cu mișcare progresivă, morfologie > 30% cu morfologie normală. Pentru fiecare probă de lichid din hidrosalpinx a fost folosită câte o probă de spermă.

După lichefiere, la temperatura camerei, specimenul de spermatozoizi a fost pregătit utilizând gradientul pentru selectarea spermei de 90% (Conception Technology, SUA). Suspensia de spermă a fost ajustată cu mediul de cultivare Sperm Wash (Conception Technology, SUA) în concentrație de 5x10mln/ml și a fost divizată în 2 porții egale. La proba 1 a fost adăugat 1 ml de lichid din hidrosalpinx (test), iar la proba 2 – 1 ml de mediu de cultivare HTF (control) (Conception Technology, SUA). Toate probele au fost plasate în incubator cu 5% CO₂, la temperatura de 37 °C, pentru o perioadă de incubare de 48 ore.

La 24 și 48 ore era calculat indicele de viabilitate al spermei, aplicând următoarea formulă:

Indicele de viabilitate = % de spermatozoizi motili în secretul din hidrosalpinx (test)

% de spermatoizi în mediul de cultivare (control)

Indicele de viabilitate al spermatozoizilor < 0,80 după 24 ore și 48 ore considerat ca potențial citotoxic.

Clamarea laparoscopică a porțiunii istmice a trompelor uterine a fost efectuată sub anestezie generală sau epidurală, conform cerințelor moderne, cu aplicarea pneumoperitoneului. Operația a fost executată în perioada periovasculară, folosind setul endoscopic „Karl Storz”. Intervenția chirurgicală a fost realizată în volum de sterilizare tubară laparoscopică, prin aplicarea clamei în regiunea istmică a trompelor uterine.

Metoda de fertilizare in vitro (FIV) a inclus următoarele etape: pregătitoare, de stimulare a ovulației, de puncție a foliculilor și de colectare a ovocitelor, fertilizare in vitro a ovocitelor, transferul intrauterin al embrionilor, suportul fazei luteinice și verificarea sarcinii.

Datele anamnestice, clinice, de laborator și cele instrumentale au fost supuse prelucrării statistice utilizând metoda computerizată în Programul Epi-Info 2000.

Pentru determinarea semnificației dintre loturile analizate a fost utilizat testul de semnificație (criteriul t-Student) și pragul de semnificație (p).

Rezultate

Studiul biochimic al secretului hidrosalpinxului (tab.1) a arătat un pH mai sporit: 8,3 \pm 0,1 față de 7,3 \pm 0,1 (p<0,001), o osmolaritate a lichidului din hidrosalpinx

mai joasă 251,4 \pm 2,1 mOsmol/kg față de 279,1 \pm 7,4 mOsmol/kg (p<0,001), un nivel mai scăzut de calciu -0,3 \pm 0,1 mmol/l față de 1,6 \pm 0,2 mmol/l (p<0,001), o concentrație mai mică de glucoză 26,9 \pm 0,4 mg/dl față de 46,0 \pm 6,1 mg/dl (p<0,01), indici mai reduși de lactați 3,1 \pm 0,1 mmol/l față de 10,2 \pm 1,2 mmol/l (p<0,001) și un nivel mai înalt de bicarbonați 28,9 \pm 0,5 mmol/l față de 20,3 \pm 1,2 mmol/l (p<0,001).

În același timp, concentrațiile de sodiu (136,1 \pm 2,3 mmol/l), potasiu (4,0 \pm 0,1 mmol/l) și de clor (110,4 \pm 0,7 mmol/l) au fost similare mediului de cultivare HTF (p>0,05).

Analiza efectuată a stabilit că au avut un nivel normal de pH numai 16,7 \pm 6,2% paciente, de osmolaritate – 41,7 \pm 8,2% paciente, de calciu – 22,2 \pm 6,9% paciente, de glucoză – 5,6 \pm 3,8% paciente, de lactați – 2,8 \pm 2,7% și de bicarbonați – 27,8 \pm 7,5% paciente.

Tabelul 1

Compoziția biochimică a secretului din hidrosalpinx

Parametrii studiați	Lichidul din hidrosalpinx	Mediul de cultivare HTF	t _{1,2}	P
	M \pm m	M \pm m		
pH	8,3 \pm 0,1	7,3 \pm 0,1	7,0	****
Osmolaritate (mOsmol/kg)	251,4 \pm 2,1	279,1 \pm 7,4	3,6	****
Sodiu (mmol/l)	136,1 \pm 2,3	136,7 \pm 7,3	0,1	*
Potasiu (mmol/l)	4,0 \pm 0,1	3,9 \pm 0,5	0,1	*
Clor (mmol/l)	110,4 \pm 0,7	104,9 \pm 8,6	0,6	*
Calciu (mmol/l)	0,3 \pm 0,1	1,6 \pm 0,2	5,9	****
Glucoză (mg/dl)	26,9 \pm 0,4	46,0 \pm 6,1	3,1	***
Lactați (mmol/l)	3,1 \pm 0,1	10,2 \pm 1,2	5,9	****
Bicarbonați (mmol/l)	28,9 \pm 0,5	20,3 \pm 1,2	6,5	****
*p>0,05 *** p<0,01 **** p<0,001				

Așadar, cercetările efectuate au constatat o modificare semnificativă a compoziției biochimice a secretului tubar, în caz de hidrosalpinx. S-a stabilit că, în caz de hidrosalpinx, are loc creșterea pH-ului și a nivelului de bicarbonați. Totodată, s-a constatat scăderea osmolarității, a concentrației de calciu, glucoză și de lactați în secretul tubar la pacientele cu hidrosalpinx, comparativ cu mediul de cultivare HTF. În aceeași ordine de idei, concentrațiile de sodiu, potasiu și clor au fost similare mediului de cultivare HTF. Deci rezultatele obținute de

noi ne permit a caracteriza secretul hidrosalpinxului ca pe un mediu alterat biochimic, hiperlcalin, hipoosmolar, sărac în microelemente și în substanțe nutritive. Aceste modificări, în opinia noastră, compromit reproducerea, în particular, influențează negativ implantarea blastocistului și dezvoltarea embrionară în cadrul programului de reproducere asistată.

Rezultatul studiului citochinelor în lichidul din hidrosalpinx sunt prezentate în tabelul 2.

După cum se vede din cele prezentate, secretul tubar în caz de hidrosalpinx conține o concentrație înaltă de citochine proinflamatorii, comparativ cu serul sangvin. Astfel, concentrația interleuchinei 1 beta (IL1 β) în secretul tubar - 11,7 \pm 2,5 pg/ml a fost mult mai înaltă (p<0,001) decât în serul sangvin la pacientele cu hidrosalpinx - 1,8 \pm 0,3 pg/ml. Interleuchina 6 (IL6) în secretul tubar a atins o medie de 44,3 \pm 10,3 pg/ml, comparativ cu 2,7 \pm 0,4 pg/ml în lotul de referință (p<0,001). Nivelul TNFa în hidrosalpinx a fost de 10,2 \pm 1,3 pg/ml, comparativ cu serul sangvin 2,0 \pm 0,3 pg/ml (p<0,001).

Studiul citochinelor T helper 1 (Th1) a demonstrat o creștere semnificativă a concentrației IL-2 și IFN gamma. Astfel, nivelul interleuchinei 2 (IL2) a fost mai ridicat în secretul tubar - 24,4 \pm 4,1 pg/ml, comparativ cu 7,6 \pm 0,5 pg/ml în lotul de control (p<0,001). La fel, concentrația IFN gama a fost avansată în secretul hidrosalpinxului 9,5 \pm 0,8 pg/ml, comparativ cu lotul de control 2,5 \pm 0,3 pg/ml (p<0,001).

În același timp, imunitatea T helper 2 (Th2) a secretului tubar a fost normală. În acest mod, concentrația interleuchinei 4 (IL4) în hidrosalpinx a fost de 1,7 \pm 0,3 pg/ml, ca și în serul sangvin 1,1 \pm 0,2 pg/ml (p>0,05).

Rezultatele obținute de noi au demonstrat o creștere semnificativă a concentrației cHSP60 în secretul hidrosalpinxului - 1,1 \pm 0,2 pg/ml, față de lotul de referință 0,3 \pm 0,1 pg/ml (p<0,001).

Tabelul 2

Concentrația citochinelor în secretul tubar la pacientele cu hidrosalpinx

Concentrația citochinelor (pg/ml)	Pacientele cu hidrosalpinx (secret tubar) n=36	Pacientele cu hidrosalpinx (ser sangvin) n=36	t1,2	P
	M \pm m	M \pm m		
IL1 β	11,7 \pm 2,5	1,8 \pm 0,3	4,0	****
IL2	24,4 \pm 4,1	7,6 \pm 0,5	4,1	****
IL4	1,7 \pm 0,3	1,1 \pm 0,2	2,0	*
IL6	44,3 \pm 10,3	2,7 \pm 0,4	4,1	****
TNFa	10,2 \pm 1,3	2,0 \pm 0,3	6,1	****
IFN- γ	9,5 \pm 0,8	2,5 \pm 0,3	8,1	****
anti-cHSP60	1,1 \pm 0,2	0,3 \pm 0,1	3,9	****
*p>0,05 **** p<0,001				

Studiul citochinelor în secretul hidrosalpinxului a relevat o secreție extrem de înaltă a citochinelor proinflamatorii (IL1 β , IL6, TNF- α), citochinelor Th1 (IFN- γ), IL-2), și anticorpilor cHSP60 în secretul tubar. Totodată, veriga Th2 a imunității T-helper (IL4) nu a fost activată. Cercetările efectuate de noi au demonstrat că secretul hidrosalpinxului este un mediu biologic extrem de imunogen ce conține o concentrație foarte înaltă de citochine proinflamatorii, anticorpi antichlamidieni anti-cHSP60 și un dezechilibru al imunității T-helper: Th1/Th2, cu sporirea fracției Th1. Considerăm că această disfuncție imunologică citochinică locală e responsabilă de ineficacitatea chirurgiei laparoscopice și de eșecurile reproducerii asistate la femeile cu hidrosalpinx bilateral.

Pentru determinarea efectului spermatotoxic al lichidului din hidrosalpinx a fost efectuat testul de viabilitate a spermatozoizilor în 36 probe de hidrosalpinx. Rezultatele testului de viabilitate a spermatozoizilor sunt prezentate în tabelul 3.

Tabelul 3

Rezultatele testului de viabilitate a spermatozoizilor în culturile biologice

Culturi biologice		Indicii de viabilitate a spermatozoizilor				t1,3	p	t2,4	p
		< 50%	50-80%	> 80%	Medie				
		P \pm m	P \pm m	P \pm m	M \pm m				
Hidrosalpinx n=36	după 24 ore	55,6 \pm 8,3	33,3 \pm 7,9	11,1 \pm 5,2	53,3 \pm 3,0	12,8	****	15,8	****
	după 48 ore	77,8 \pm 6,9	16,6 \pm 6,2	5,6 \pm 3,8	32,8 \pm 3,2				
Mediul de cultivare HTF n=36	după 24 ore	0	0	100,0 \pm 0,0	91,8 \pm 0,8				
	după 48 ore	0	0	100,0 \pm 0,0	84,4 \pm 0,6				

****p<0,001

După cum se vede din tabel, testul de viabilitate a spermatozoidelor în mediul de cultivare HTF a fost de $91,8 \pm 0,8$ după 24 ore și de $84,4 \pm 0,6$ după 48 ore de cultivare. Toate probele au avut un indice de viabilitate al spermatozoidelor mai mare de 80%.

Cultivarea specimentului de spermatozoizi împreună cu secretul din hidrosalpinx a determinat o inhibiție vizibilă a migrației spermatozoidelor. Astfel, testul de viabilitate a spermatozoidelor timp de 24 ore în hidrosalpinx a constituit doar $53,3 \pm 3,0$ ($p < 0,001$). Printre acestea $11,1 \pm 5,2\%$ au avut un grad minim de inhibiție ($>80\%$), $33,3 \pm 7,9\%$ au prezentat un grad mediu de inhibiție (50-80%) și $55,6 \pm 8,3\%$ au avut un grad sever ($<50\%$) de inhibiție.

După 48 ore de incubație inhibiția migrației spermatozoidelor în hidrosalpinx a fost și mai mare. În acest mod, indicii de viabilitate ai spermatozoidelor au fost de $32,8 \pm 3,2$ ($p < 0,001$). Dintre ei – $5,6 \pm 3,8\%$ au avut un grad minim ($>80\%$), $16,6 \pm 6,2\%$ – un grad mediu de inhibiție (50-80%) și $77,8 \pm 6,9\%$ – un grad de inhibiție sever ($<50\%$).

Deci spermatozoidii își mențin viabilitatea în hidrosalpinx în $11,1 \pm 5,2\%$ cazuri după 24 ore de cultivare și în $5,6 \pm 3,8$ cazuri după 48 ore de cultivare ($p < 0,001$).

Așadar, rezultatele investigațiilor efectuate au demonstrat că indicii de viabilitate ai spermatozoidelor în secretul hidrosalpinxului sunt mult mai reduși decât în mediul de cultivare. Aceste date indică un efect spermatoxic accentuat al lichidului din hidrosalpinx asupra migrației spermatozoidelor la pacientele cu infertilitate tubară afectate de hidrosalpinx. Considerăm că aceste efecte nefavorabile sunt determinate de dezechilibrul biochimic și imunologic al secretului tubar.

Evaluarea rezultatelor clinice ale reproducerii asistate în lotul 1 (hidrosalpinx bilateral fără clemare laparoscopică istmică) a arătat că rata sarcinilor obținute a fost de numai $11,5 \pm 4,4\%$ ($p < 0,05$), pe când în lotul 2 – $36,7 \pm 6,3$ (pacientele care au efectuat clemare tubară preventivă) ($p < 0,05$). Deci blocarea tubară istmică preventivă a condus la o sporire de 3 ori a ratei de survenire a sarcinii în rândurile pacientelor cu hidrosalpinx bilateral. La pacientele din lotul 1 rata implantațională a fost minimă – $2,8 \pm 2,3\%$ cazuri, comparativ cu lotul 2 – $14,2 \pm 4,9\%$ cazuri ($p < 0,05$).

Discuții

Patologia tuboperitoneală constituie o formă importantă a infertilității, care necesită efectuarea unui diagnostic specific [7, 12]. În condițiile actuale, principalele metode de diagnostic al infertilității tubare sunt histerosalpingografia și laparoscopia [1, 6, 13]. Există însă suficiente publicații care relatează despre informativitatea redusă a histerosalpingografiei în evaluarea permeabilității trompelor uterine [3, 5, 16]. De aceea, majoritatea specialiștilor în domeniu consideră că laparoscopia este cea mai adecvată metodă de diagnostic al patologiei pelvine, inclusiv al impermeabilității tubare. Pe de altă parte, nu putem considera laparoscopia drept metodă absolută

de diagnostic al infertilității tuboperitoneale, deoarece ea nu furnizează informații despre starea funcțională a trompelor uterine. Iată de ce în ultimii ani tot mai mulți autori consideră că diagnosticul infertilității trebuie să fie completat cu teste suplimentare, care să ofere informații despre capacitatea anatomo-morfologică a trompelor uterine [4, 6, 18].

Ținând cont de aceste circumstanțe, un obiectiv important al studiului dat l-a constituit optimizarea tacticii de diagnostic al infertilității tubare prin efectuarea unui diagnostic suplimentar, care să ofere informații și despre aspectele imunologice ale sistemului reproductiv și despre capacitatea funcțională a trompelor uterine de a asigura procesul de fertilizare a gameților și de dezvoltare embrionară timpurie.

Noi ne-am propus să eșalonăm diagnosticul infertilității tubare în 3 etape (fig.1).

Etapa 1. Diagnostic inițial

La prima etapă, pentru evaluarea stării trompelor uterine, se propun următoarele metode de diagnostic: colectarea datelor anamnestice, controlul pelvin, ultrasonografie și controlul infecțiilor urogenitale.

Date anamnestice. Se vor obține informații despre următoarele date ale anamnezei, care ar putea sugera un proces inflamator pelvin: acuze la dureri pelvine cronice, leucoree vaginală, infecții sexual-transmisibile, operații pelvine, sarcină ectopică, complicații post-partum sau post-avortum, utilizarea în scop de contracepție a dispozitivului intrauterin ș.a.

Control pelvin. Examinarea pelvină va exclude o infecție cervicovaginală, va evalua starea uterului și a anexelor, cu evidențierea semnelor caracteristice unei infecții urogenitale: uter fixat și imobil, anexe mărite și sensibile la palpație.

Ultrasonografie. Ultrasonografia e o metodă informativă de evaluare a organelor genitale interne. În caz de infertilitate tubară, prin intermediul ei se poate depista cu certitudine hidrosalpinxul și hidrorea endometrială.

Controlul infecțiilor urogenitale. Se recomandă, pe lângă frotiul vaginal, să fie efectuate testele culturale și serologice la infecția urogenitală și în special la *Chlamydia trachomatis*.

Etapa 2. Diagnostic de bază

Principalele metode de diagnostic al infertilității tubare sunt histerosalpingografia și laparoscopia.

Histerosalpingografie. Pentru evaluarea permeabilității trompelor uterine se poate recurge inițial la efectuarea histerosalpingografiei. Ținând cont însă de rata înaltă a rezultatelor fals-pozitive și fals-negative ale histerosalpingografiei, se va apela la efectuarea în prim plan a laparoscopiei atunci când este suspectată o obstrucție tubară.

Laparoscopie. Este cea mai informativă metodă de diagnostic al infertilității tubare. Ea permite evaluarea vizuală a stării trompelor uterine, depistarea nivelului obstrucției tubare și a gradului de răspândire al procesului aderențial pelvin. În caz de depistare a obstrucției

tubare, în special a hidrosalpinxului tubar, se va recurge la metode suplimentare de diagnostic.

Etapa 3. Diagnostic suplimentar

Pacientele cu diagnosticul stabilit de infertilitate tubară trebuie supuse unui diagnostic al autoimunității reproductive, iar în caz de hidrosalpinx – se va indica studierea parametrilor biochimici, imunologici și culturali ai secretului tubar.

Diagnosticul autoimunității reproductive. Pentru evaluarea dereglărilor autoimune reproductive se recomandă efectuarea testelor serologice la anticorpii anti-cHSP și a anticorpilor anticardiolipinici. Acest diagnos-

tic va stabili indicațiile pentru terapia imunosupresivă și antiagregantă înainte de procedura de fertilizare in vitro.

Evaluarea secretului tubar. În caz de hidrosalpinx bilateral se recomandă evaluarea de laborator a secretului tubar, aspirat cu ajutorul ecografiei transvaginale sau pe cale laparoscopică. Ulterior, se vor studia: parametrii biochimici (pH, osmolaritate, bicarbonați, glucoză, Ca+ Na+), citochinele secretorii (IL1β, IL2, IL6, TNF-α, IFN-γ) și se va efectua testul de viabilitate a spermatozoizilor în lichidul colectat din hidrosalpinx. Datele obținute vor diferenția cazurile clinice ce au nevoie de tubectomie/clemare tubară înainte de reproducerea asistată.

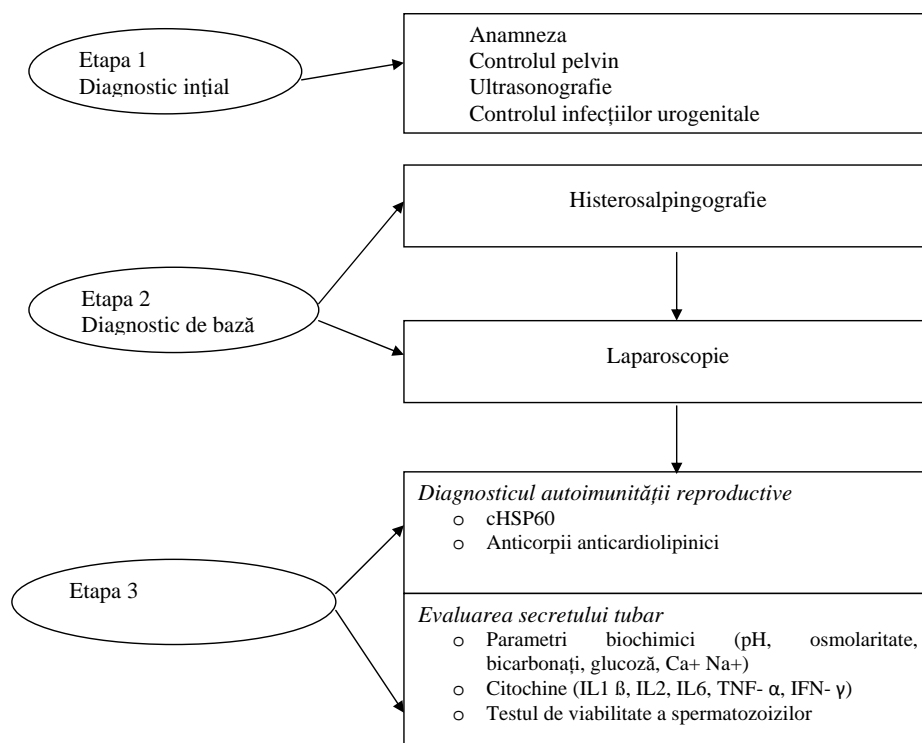


Fig.1. Diagnosticul infertilității tubare pe etape

Așadar, diagnosticul efectuat de noi în loturile pacienților cu infertilitate tubară a relevat o incidență sporită de depistare a infecțiilor urogenitale, în special cu *Chlamydia trachomatis* la pacientele cu hidrosalpinx bilateral. În caz de infertilitate tubară, mai ales cu formare de hidrosalpinx, se constată o frecvență înaltă a autoanticorpilor anticardiolipinici și cHSP60. Compoziția biochimică și imunologică a secretului tubar la pacientele cu hidrosalpinx e caracterizată prin avansarea pH-ului și a nivelului de bicarbonați, scăderea osmolarității, a concentrației de calciu, glucoză și de lactați, sporirea citochinelor secretorii proinflamatorii (IL1β, IL6, TNF-α), a citochinelor Th1 (IFN-γ, IL-2) și a anticorpilor cHSP60. Modificarea proprietăților imunobiologice ale hidrosalpinxului este responsabilă pentru efectul spermatotoxic exercitat în culturile biologice. Datele obținute de noi au permis a optimiza diagnosticul infertilității tubare prin evaluarea autoimunității reproductive, iar în caz de hidrosalpinx -

prin aprecierea parametrilor biochimici, imunologici și culturali ai secretului tubar.

Tactica de reabilitare a femeilor cu infertilitate tubară va depinde de nivelul obstrucției tubare care a fost depistat. Femeilor cu impermeabilitate tubară ampulară li se va recomanda în primă măsură efectuarea salpingo-ovariolizisului. În caz de insucces al operațiilor endoscopice, pacientelor li se va recomanda reproducerea asistată. Dacă în urma efectuării histerosalpingografiei se va stabili diagnosticul de hidrosalpinx, atunci se va indica primordial reproducerea asistată cu clemarea proximală preventivă a trompelor uterine. Pacientelor cu infertilitate tubară asociată cu autoimunitate reproductivă li se va recomanda terapie preconcepțională antiagregantă și imunosupresivă.

Concluzii

1. Inflamația cronică pelvină cu formare de hidrosalpinx implică o disfuncție imunologică locală, caracte-

rizată prin sporirea concentrației citochinelor proinflamatorii (IL1 β , IL6, TNF- α), a citochinelor Th1 (IFN- γ), IL-2) și a anticorpilor anti-cHSP60, fără activarea verigii Th2 a imunității T-helper (IL4) în secretul tubar.

2. Dezechilibrul imunologic și biochimic al secretului tubar determină un efect spermatotoxic accentuat asupra migrației spermatozoizilor în culturile biologice. Astfel spermatozoizii își mențin viabilitatea după 24 ore de cultivare în hidrosalpinx doar în 11,1 \pm 5,2% cazuri ($p < 0,001$).

3. Aplicarea fertilizării in vitro pacientelor cu infertilitate tubară a demonstrat o rată implantațională și de obținere a sarcinii semnificativ mai redusă și un indice al pierderilor preclinice mai înalt la pacientele cu obstrucție ampulară și, în special, cu hidrosalpinx, comparativ cu lotul pacientelor cu obstrucție tubară istmică.

4. Clemarea tubară proximală preventivă în loturile pacientelor cu obstrucție tubară ampulară și cu hidrosalpinx bilateral sporește considerabil șansele de a obține și de a purta cu succes o sarcină prin reproducere asistată.

Bibliografie

1. **Aboulgar M.A., Mansour R.T. and Serour G.I.** Controversies in the modern management of hydrosalpinx// Hum. Reprod. Update, 1998, vol. 4, p. 882–890.

2. **Ajonuma L.C., Yu Ng E.H., Chan H. C.** New insights into the mechanisms underlying hydrosalpinx fluid formation and its adverse effect on IVF outcome// Hum. Reprod. Update, 2002, vol. 8, no. 3 p. 255-264.

3. **Akman, M.A., Garcia, J.E., Danewood, M.D.** Hydrosalpinx affects the implantation of previously cryopreserved embryos. Hum. Reprod., 1996, vol. 11, p. 1013–1014.

4. **Andersen, A.N., Lindhard, A., Loft, A.** The infertile patient with hydrosalpinges—IVF with or without salpingectomy? Hum. Reprod., 1996, vol. 11, p. 2081–2084.

5. **Barmat L.I., Nastli K., Yang Xu** Are cytokines and growth factors responsible for the detrimental effects of hydrosalpingeal fluid on pregnancy rates after in vitro fertilization-embryo transfer? Fertil Steril., 1999, vol. 72, no. 6, p. 1110-1112.

6. **Bedaiwy M.A., Goldberg J.M., Singh M.** Relationship between oxidative stress and embryotoxicity of hydrosalpingeal fluid. Hum. Reprod., 2002, vol. 17, no. 3, p. 601–604.

7. **Blazar A.S., Hogan J.W., Seifer D.B.** The impact of hydrosalpinx on successful pregnancy in tubal factor infertility treated by in-vitro fertilization. Fertil. Steril., 1997, vol. 67, p. 517–520.

8. **David A., Garcia C.R. and Czernobilsky B.** Human hydrosalpinx. Am. J. Obstet. Gynecol., 1996, no. 105, p. 400–411.

9. **Fleming C. and Hull M.G.** Impaired implantation after in-vitro fertilization treatment associated with hydrosalpinx. Br. J. Obstet. Gynaecol., 1996, no. 103, p.

268–272.

10. **Lass A.** What is the preferred treatment for hydrosalpinges? The ovary's perspective. Hum. Reprod., 1999, vol. 14, no. 7, p. 1674-1677.

11. **Neuer A., Spandorfer S.D., Giraldo P., Dieterle S, Rosenwaks Z, Witkin SS.** The role of heat shock proteins in reproduction. Hum Reprod Update, 2000, no. 6, p. 149-159.

12. **Ng E.H., Ajonuma L.C., Lay E.Y.L.** Adverse effects of hydrosalpinx fluid on sperm motility and survival. Hum. Reprod., 2000, vol. 15, p. 772-777.

13. **Puttemans P.J. and Brosens I.A.** Preventive salpingectomy of hydrosalpinx prior to IVF. Salpingectomy improves in-vitro fertilization outcome in patient with a hydrosalpinx: blind victimization of the Fallopian tube? Hum. Reprod., 1996, vol. 11, p. 2079–2081.

14. **Sharara F.I.** The role of hydrosalpinx in IVF: simply mechanical? Hum. Reprod., 1999, vol. 14, p. 577–578.

15. **Shelton K.E., Butler L., Toner J.P.** Salpingectomy improves the pregnancy rate in in-vitro fertilization patients with hydrosalpinx. Hum. Reprod., 1996, vol. 11, p. 523–525.

16. **Spandorfer S.D., Liu H., Neuer A.** The embryo toxicity of hydrosalpinx fluid is only apparent at high concentrations: an in vitro model that simulates in vivo events. Fertil. Steril., 1999, vol. 71, p. 619–626.

17. **Strandell A., Lindhard A.** Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. Human Reproduction, 2002, vol. 17, no. 5, p. 1141-1145.

18. **Van Dromme, J., Chasse E., Lejeune B.** Hydrosalpinges in in-vitro fertilization: an unfavourable prognostic feature. Hum. Reprod., 1995, vol. 10, p. 576–579.

19. **Wainer, R., Camus, E., Camier, B.** Does hydrosalpinx reduce the pregnancy rate following in vitro fertilization. Fertil. Steril., 1997, vol. 68, p. 1022–1026.

В. Мошин, Алина Хотиняну, А. Хотиняну,
Раиса Хотиняну

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ЖЕНЩИН С ГИДРОСАЛЬПИНСКОМ

Исследование показало, что у женщин страдающих бесплодием формирование гидросальпинкса приводит к увеличению воспалительных цитокинов в трубном секрете. Биохимическая характеристика гидросальпинкса отличается повышением уровня бикарбонатов и снижением осмолярности, глюкозы и лактатов. Одновременно с этим наблюдается выраженный сперматотоксический эффект секрета гидросальпинкса.

Наше исследование показало, что присутствие гидросальпинкса имеет отрицательное влияние на частоту беременности при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Предварительное клемиро-

вание маточных труб значительно повышает шансы для наступления беременности при ЭКО.

V. Moşin., Alina Hotineanu., A. Hotineanu,
Raisa Hotineanu

OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF WOMEN WITH INFERTILITY AND HYDROSALPINX

In this article was show that in the case of hydrosalpinx fallopian tube secrete has high level of inflamma-

tory cytokines. Biochemical composition of hydrosalpinges is characterized by high level of bicarbonates, low osmolarity, Ca, glucosae and lactate. In the same time hydrosalpinx fluid shown strong spermatotoxic effect.

Our study demonstrated that the presence of hydrosalpinx had a significantly negative impact on IVF-ET pregnancy rate. Proximal tubal ligation improves the pregnancy rate in in-vitro fertilization patients with hydrosalpinx.

Recepţionat 4.11.09

© V.Ciobanu

V.Ciobanu

METODA DE AUTOTRANSPLANTARE SUBCUTANĂ ÎN REGIUNILE INGHINALE A OVARELOR

(USMşiF N. Testemiţanu, FPM, catedra obstetrică şi ginecologie, şef catedră MC AŞM, dr. hab., prof. E. Gladun.)

Metoda se referă la medicină, în special la chirurgia ginecologică şi este dedicată pacientelor cu operaţii ginecologice iterative.

Este binecunoscută metoda chirurgicală de terapie a multor patologii ginecologice cu înlăturarea sub şi/sau totală a uterului la pacientele cu operaţii iterative şi păstrarea ovarelor, vizual sănătoase, în cavitatea abdominală la locul lor anatomic[3].

Metoda dată are un neajuns, tot binecunoscut, apariţia în perioada postoperatorie tardivă a formaţiunilor tumorale la ovarele păstrate la mai mult de 35 % din paciente, care ulterior sunt nevoite să se opereze din nou.

Dasemenea, se cunoaşte metoda de prezervare a ovarelor pe parcursul performării unei histerectomii iterative sub/sau totale, care constă în lăsarea liberă a ovarelor în cavitatea abdominală pe pedicul vascular propriu (ligamentul infundibulo - pelvic) [4].

Metoda dată are un neajuns, acest model chirurgical duce la strangularea postoperatorie a vaselor ovariene în 22 % cazuri, cu edem şi stază vasculară în ţesutul ovarian, şi ca rezultat la dereglarea sintezei ciclice a hormonilor ovarieni cu schimbări morfologice ulterioare şi formarea de chisturi şi teratoame ovariene în 1,6 % din cazuri.

La fel, este larg răspândită metoda fixării bontului uterin după histerectomia subtotală de bonturile anexelor. Conform metodei date, cu scopul profilaxiei prolabării postoperatorii a bontului uterin, el se fixează bilateral de ligamentele rotunde şi bonturile anexelor. În acest caz

vasele ovariene formează o curbă din cauza coborârii ovarelor în jos spre bontul uterin, diminuând vădit alimentarea sanguină a ovarelor [1].

Metoda dată preîntâmpină prolabarea bontului uterin, dar nu păstrează funcţia hormonală ovariană cu dezvoltarea rapidă a sindromului chirurgical postcastraţional şi a tumorilor ovariene tardive.

Mai, este cunoscută metoda profilaxiei sindromului chirurgical postcastraţional după extirparea uterului cu trompele uterine, din cauza cancerului de col uterin, prin transferul extraperitoneal al ovarelor păstrate pe pediculul vascular propriu, pentru protejarea lor în perioada postoperatorie de acţiunea distructivă a radioterapiei curativ-profilactice [2].

Metoda dată protejează ovarele de radiaţia nocivă la care este supus bazinul mic al acestei categorii de paciente în perioada postoperatorie, astfel păstrând funcţia hormonală ovariană şi preîntâmpinând dezvoltarea sindromului chirurgical postcastraţional. Dar, în caz de apariţie postoperatorie tardivă a tumorilor ovariene este destul de dificilă, deseori imposibilă, înlăturarea lor din cauza proceselor aderenţiale severe, care sunt călăuzele veşnice ale operaţiilor ginecologice iterative.

Problema pe care o rezolvă intervenţia dată este profilaxia sindromului postcastraţional chirurgical şi a unei noi laparotomii la pacientele cu operaţii ginecologice iterative din cauza tumorilor la ovarele lăsate în cavitatea bazinului mic (la locul lor anatomic) după o histerectomie anticipată.

Principalul efect al acestei manevre constă în aceea că ea menține bilanțul hormonal normal și protejează pacienta de o operație iterativă ulterioară în caz de apariție în perspectivă a tumorilor ovariene postoperatorii.

Problema se rezolvă numai prin metoda propusă, prin aceea că, la pacientele tinere cu operații abdominale și procese aderențiale în anamneză, pe parcursul histerectomiei actuale, cu scopul păstrării postoperatorii a funcției hormonale ovariene și pentru prevenirea unei noi operații ginecologice iterative pe ovarele lăsate în cavitatea abdominală, se efectuează concomitent și autotransplantarea subcutană în regiunile inghinale a ovarelor.

Rezultatul metodei propuse constă în crearea accesului extraabdominal, în caz de apariție a indicațiilor la o nouă intervenție chirurgicală, la ovarele autotransplantate la pacientele cu operații ginecologice iterative.

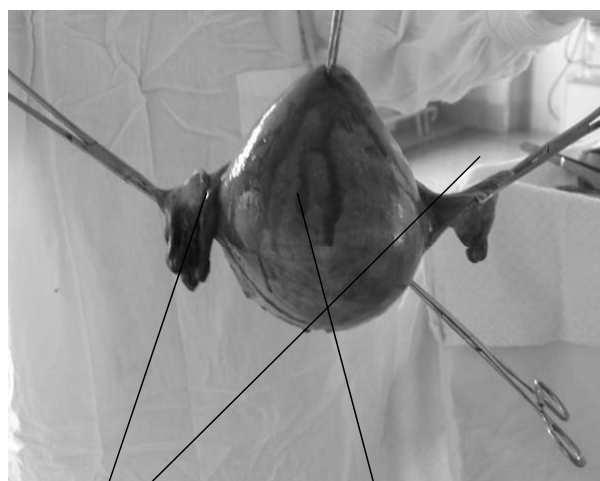
Prioritatea metodei propuse constă în păstrarea echilibrului hormonal ovarian și prevenirea unei noi laparotomii la pacientele tinere cu operații ginecologice repetate din cauza tumorilor ovariene, care apar târziu postoperatoriu la 1/3 din paciente după histerectomie.

Metoda se realizează în modul următor. La o pacientă de vârstă tânără (până la 45 ani) cu operații ginecologice în anamneză și un proces aderențial postoperator intraabdominal, în timpul efectuării unei histerectomii sub sau/și totale cu trompele uterine și ovarele vizual sănătoase, pentru păstrarea bilanțului hormonal în perioada postoperatorie și pentru a preîntâmpina necesitatea unei laparotomii ulterioare, din cauza posibilităților tumorii ovariene în perioada postoperatorie tardivă, la ovarele lăsate la locul lor anatomic în cavitatea bazinului mic în timpul operației actuale, se propune autotransplantarea ovarelor subcutan în regiunile inghinale. După înlăturarea uterului cu anexele (foto 1) în condiții sterile ovarele se separă de preparat (foto 2) prin secționarea ligamentelor proprii și se pun în ser fiziologic (foto 3), se suturează rana de pe peretele abdominal inclusiv fascia abdominală până la țesutul adipos subcutan (foto 4), apoi cu un cronțang începând din colțurile laterale ale inciziei modelul Jouel-Kouen (foto 5), sau în caz de incizie mediană inferioară din colțul de jos al inciziei bilateral până la regiunile medii inghinale se face câte un tunel orb (foto 6) în care ulterior se introduce corespunzător câte un ovar (foto 7). Orificiile incipiente ale tunelelor se suturează ermetic pentru izolarea ovarelor de plaga operatorie comună (foto 8). Rana postoperatorie se suturează ermetic, pansament steril. Dacă ovarele au chisturi foliculare persistente mici, sau capsula ovariană este îngroșată, e necesar preventiv de efectuat termopunția chisturilor sau termocoagularea segmentară a capsulelor ovariene (foto 9). Pentru formarea rapidă a conexiunilor vasculare cu țesutul adiacent de asemenea e necesar de efectuat preventiv punctația capsulei ovariene cu un ac chirurgical obișnuit pe toată suprafața, modul tablei de șah la distanța de 3–5 mm, sau se fac incizii superficiale ale capsulei ovariene cu bisturiul în direcții transversale cu lungimea de 1cm și interval de 1–1,5 cm. Aproximativ câte 5 incizii pe fie-

care suprafață a ovarului. Pentru optimizarea maximală a viabilității ovarelor autotransplantate și în scopul profilaxiei complicațiilor septico-purulente în perioada postoperatorie cu interval de 1 – 2 zile, în funcție de situația clinică (edem, hipertermie, durere locală) se recomandă începând cu a doua zi după operație (la un număr total de 3 - 4 proceduri) să se efectueze infiltrația periodică a țesutului adiacent adipos subcutan în regiunile ovarelor autotransplantate cu amestec de soluții anticeptice (Sol. Lidocaini 2% - 2ml + Sol. Dimexidi 50% - 1ml + Sol. Dioxidini 1% - 5,0ml + Sol. Metrogili - 12ml) într-o seringă de 20 ml și se introduce de fiecare parte în 4 puncte al pătrelului convențional ce înconjoară aria ovarului transplantat la adâncimea de 2 – 5 cm, în funcție de grosimea țesutului adipos, câte 10 ml din acest amestec (foto 12).

Rezultatele pozitive ale viabilității ovarelor autotransplantate au fost confirmate prin investigații ultrasonografice dinamice (foto 10), începând cu a doua zi a perioadei postoperatorii și pe parcursul ultimilor 3,5 ani (foto 11), la fel și prin biopsie cu examen histologic al ovarelor autotransplantate începând cu o lună după operație (foto 13) și dinamic 3,5 ani. De asemenea a fost studiată și funcția secreției hormonale prin aprecierea ritmică a hormonilor ovariene: progesteron și estradiol la aceste categorii de paciente, începând de la a treia lună postoperator.

Metoda solicitată (Cer. Brev. Invenție nr. 139., dep. nr. S 2009 0096. de la 25.05.09.) a fost aprobată clinic în secția de ginecologie chirurgicală a IMSP ICȘDOS M și C și experimental pe șobolani la "Vivariul" Universității de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „N. Testemițanu”. După metoda propusă în ultimii 3,5 ani s-au efectuat autotransplantări de ovare la 15 paciente în secția ginecologie chirurgicală a IMSP ICȘDOS M și C, de asemenea au fost efectuate experimental 30 de astfel de operații pe șobolani în anii 2005 – 2006 la "Vivariul" Universității de Stat de Medicină și Farmacie (USMF) „N. Testemițanu”.



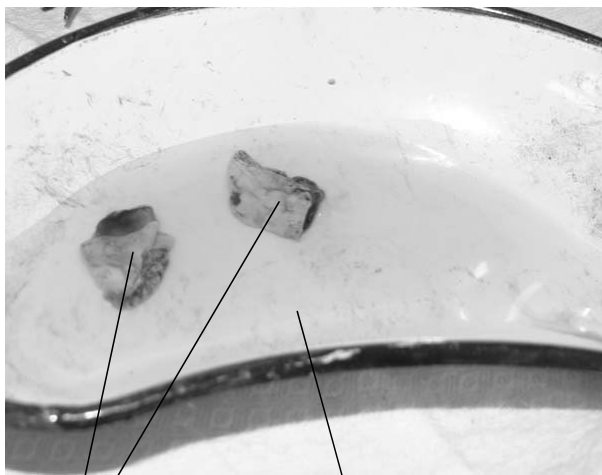
Anexele

Uterului

Foto 1. Uterul înlăturat împreună cu anexele (preparatul)

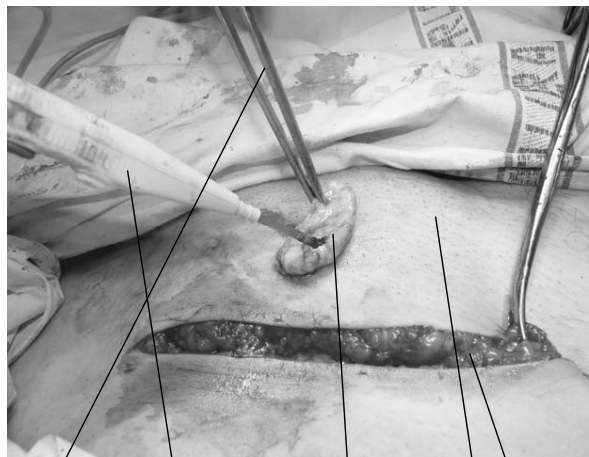


Trompa uterină Uterul Ovarul Ligamentul propriu ovarian
 Foto 2. Separarea ovarelor de la preparat



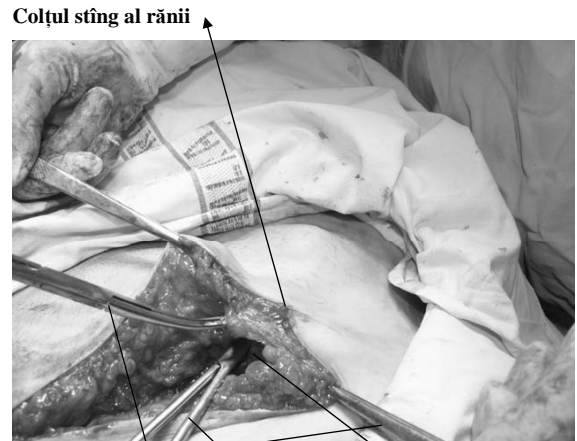
Ovarele Ser fiziologic

Foto 3. Ovarele pregătite pentru autotransplantare plasate în ser fiziologic.



Pensetă Bisturiu electric Ovarul Rana operatorie
Peretele abdominal (pielea)

Foto 4. Rana suturată până la țesutul adipos. Termo-coagularea segmentară a capsulei ovariene și termodistrucția chisturilor foliculare persistente.



Colțul stîng al rănii
Pensetă Pensă Miculitch Cronțang Oroficiul incipient al tunelului

Foto 5. Începutul formării tunelului prin țesutul adipos subcutan



Cronțang Tunelul Regiunea inghinală medie

Foto 6. Finalizarea creării tunelului prin țesutul adipos subcutan



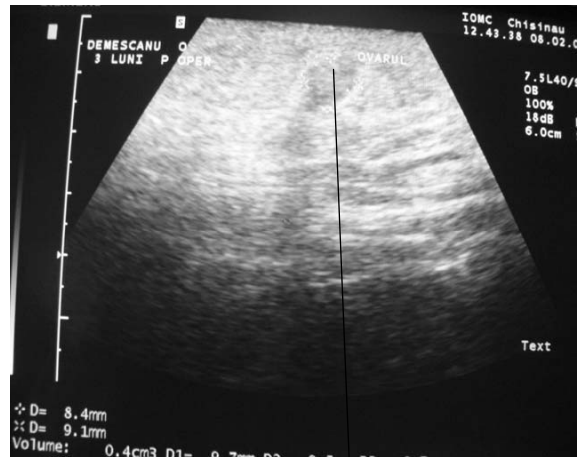
Pensetă Cronțang Dilatator Ovar Tunelul

Foto 7. Introducerea ovarului în tunelul creat



Portac Ața Ac Pensetă Orificiul extern al tunelului
Pensă Miculitch

Foto 8. Suturarea orificiului extern al tunelului creat prin țesutul adipos subcutan



Ovarul

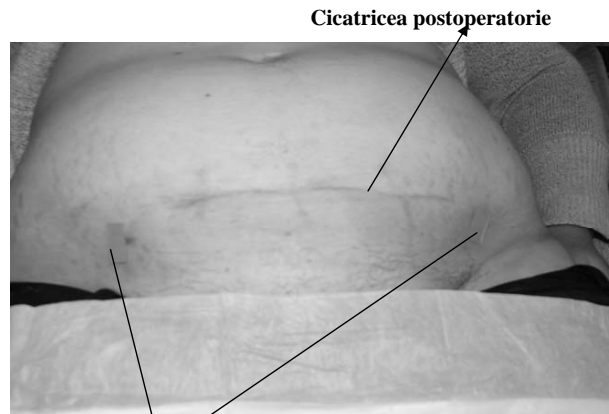
Foto 11. Ovarul stâng autotransplantat în țesutul adipos subcutan.

Ultrasonografie. 3 luni postoperatoriu



Ovar Chist ovarian Foarfecă

Foto 9. Înlăturarea chistului hemoragic ovarian cu foarfeca



Cicatricea postoperatorie

Regiunile inghinale medii
(locul plasării subcutane a ovarelor autotransplantate)

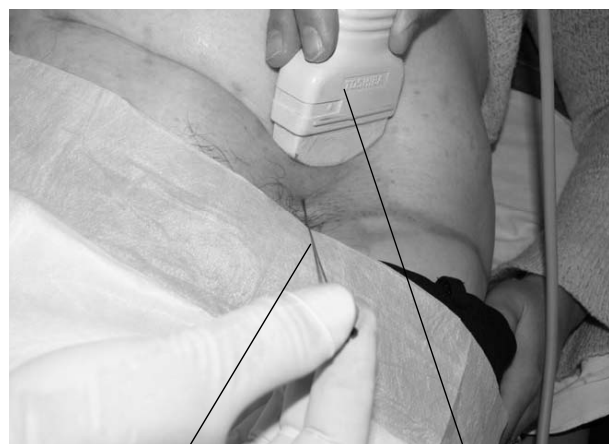
Foto 12. Aspect exterior al răni postoperatorii și a regiunilor inghinale unde au fost autotransplantate ovarele. 3 luni postoperatoriu.



Ovarul

Foto 10. Ovarul drept autotransplantat în țesutul adipos subcutan.

Ultrasonografie. 3 luni postoperatoriu



Acul de biopsie

Sonda ultrasonografică

Foto 13. Biopsia sub ghidaj ultrasonografic a ovarului autotransplantat subcutan inghinal. 3 luni postoperatoriu.

Exemplul clinic . Pacienta G., 44 ani, fișa de boală nr. 942 a fost hospitalizată în secția ginecologie chirurgicală a IMSP ICȘDOS M și C pe 10.05.2006 în stare satisfăcătoare cu dureri în regiunea inferioară a abdomenului. Menstruații abundente cu durată lungă și pierderi mari de sânge. Din anamneză pacienta avea leiomiom uterin depistat cu 5 ani în urmă. În ultimul an s-a observat o creșterea rapidă a tumorii până la dimensiunii mari, echivalent cu 16 săptămâni graviditate. De asemenea, s-a acutizat sindromul pelvialgic și au sporit pierderile menstruale de sânge în ultimele luni. În antecedente pacienta a suportat o apendectomie, o operație cezariană și o tubectomie pe dreapta. Pacienta este anemizată (hemoglobina = 82g/l, eritrocitele = $2,4 \times 10^9$, hematocritul = 0,25). T/A = 115/70, pulsul - 82 în 1min. Tegumentele palide, curate. *Diagnoza clinică* : Leiomiom uterin nodular de dimensiuni mari. Sindromul ovarelor polichistice. Anemie posthemoragică. Antecedente ginecologice în anamneză. *Examen ultrasonografic* din 10.05.2006: Uter fibromatos cu noduli miomatoși multipli, dimensiunile uterine: lungimea 168 mm, diametru transversal 112 mm. Ovarile cu aspect polichistic, dreptul – 38 x 34 mm; stângul – 39 x 35 mm. Trompele uterine nu se vizualizează. Pe data de 11.05.2006 s-a efectuat operația: laparotomie modelul Jouel-Kouen. Histectomie subtotală cu anexele stângi și ovarul drept. Autotransplantarea bilaterală subcutană în regiunile inghinală a ovarelor conform modelului propus . Lavajul și drenarea cavității abdominale. Operația a decurs fără complicații. Înainte de autotransplantare chisturile multiple ale ovarelor au fost tratate prin termopuncție cu electrocoagulatorul chirurgical.. Peste 24 ore după operație regiunile unde au fost autotransplantate ovarele au fost infiltrate cu amestec de antiseptice conform modelului propus. La a treia zi a perioadei postoperatorii în regiunile ovarelor autotransplantate a apărut o hiperemie și infiltrație ușoară locală. Din această cauză s-ă efectuat injectarea repetată a antisepticelor după metoda propusă. În ziua a 3-a și a 4-a postoperatoriu pacienta a manifestat o hipertermie în limitele $37,5^{\circ} C$. La a 5-a zi a perioadei postoperatorii edemul și hipertermia au dispărut , la a 6-a zi postoperatoriu pacientei i sau înlăturat suturile de pe piele. Rana s-ă consolidat per prim. A fost efectuată ultrasonografia ovarelor autotransplantate la a 7-a zi, la o lună, la 6 luni, la un an, la 2 ani și la 3 ani după operație. Ele confirmă viabilitatea ovarelor. Pe 29.11.2006 (6 luni postoperatoriu) s-a efectuat biopsia ovarelor autotransplantate prin puncție sub ghidaj ultrasonografic. De asemenea s-ă colectat sânge la examenul hormonal: - progesteron = 8,1 nmol/l, - estradiol = 78,4 pic/ml; care confirmă că ovarele își îndeplinesc funcția hormonală.

Referințe bibliografice:

1. AC СССР. № 984472 от 30.12.82, Бюл. № 48 от 05.01.83

2. RU 2254064 C2

3.Хирш Х.А., Кезер О., Икле Ф.А. Оперативная гинекология. Атлас. Пер.с.англ. Под ред. Кулакова В.И. М., ГЭОТАР Медицина, 1999,стр. 124, 125.

4. Акунц К.Б. Оперативная гинекология М., 1996,стр. 130-142.

В. Чобану

МЕТОД ПОДКОЖНОЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИИ ЯИЧНИКОВ В ПАХОВЫХ ОБЛАСТЯХ

Метод подкожной аутоотрансплантации яичников в паховых областях относится к медицине, в частности к хирургической гинекологии и посвящён молодым пациенткам с повторными гинекологическими операциями.

Метод согласно изобретению состоит в том что, у молодой пациентки с повторными внутрибрюшными операциями и интраабдоминальным спаячным процессом, во время настоящей гистеректомии для сохранения овариальной гормональной функции и для предупреждения последующей сложной лапаротомии обусловленная опухолями яичников на яичниках оставленные в малом тазу, одновременно с гистеректомией выполняется и подкожная паховая аутоотрансплантация яичников.

Результат предложенного метода состоит в создании экстраабдоминального доступа в случае появления показаний к новому хирургическому вмешательству на аутоотрансплантированных яичниках у пациенток с повторными гинекологическими операциями.

V.Ciobanu

THE METHOD OF SUBCUTAN INGHINAL OVARIAN AUTOTRANSPLANTEISHIN

The method of subcutan inghinal ovarian autotransplanteishin is concern to medicin, in special to the surgical gynecologi and is dedicated to the young patients with the iterative(repeated) gynaecological operations.

The method according to invention consist in that, to a young patient with an iterative abdominal operations and abdominal aderenial proucess, during actual histerectomi that's why to preserv ovarian hormonal function and to prevent an ulterior difiicil laparatomi stipulate for ovarian tumors on the preserv ovarii in the smoyal pelvic cavity, simultaneously with histerectomi is growing inghinal subcutan ovarian autotransplanteishin.

The result of prepose method is concern in creation an extraabdominal way(access) in the case of appearance an indications to a new surgical intervention on the autotransplantated ovarii for the patients with iterative gynaecological operations.

Recepționat 8.02.09

Natalia Sorici

ROLUL INFECȚIILOR GENITALE ÎN STERILITATEA TUBO-PERITONEALĂ

Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică medicală, or. Chișinău

(Director - Dr.hab. med., prof. univ. V. Moșin)

Printre cele mai importante probleme ale ginecologiei contemporane se situează și problema sterilității. În structura infertilității feminine sterilitatea tubo-peritoneală ocupă locul întâi [1,3,7].

Sterilitatea tubo-peritoneală este una dintre complicațiile bolii inflamatorii pelvine (BIP) acute, recidivante sau cronice, care determină alterarea microanatomiei, anatomiei și fiziologiei salpingiene, în cadrul paralelismului între fenomenele lezionale și fenomenele reparatorii caracteristice bolii și tipurilor de germeni implicați. Severitatea episoadelor de BIP este importantă pentru stabilirea riscului sterilității. Conform datelor mai multor autori, anual, cel puțin 20% din pacientele cu BIP dezvoltă sterilitate prin ocluzie tubară [3,8]. Fiecare episod de inflamație pelvină sporește riscul obturării și dereglării morfofuncționale ale trompelor uterine [5,7,12].

O caracteristică a complicațiilor BIP este aceea că leziunile evolutive infecțioase inflamatorii și cele reparatorii sunt paralele, fapt ce are la bază modificările microscopice caracteristice ce produc alterări ale pereților tubari (atrofia mucoasei, aderențe ale faldurilor mucoasei, nodozități, distrugerii ale stratului muscular), ale orificiilor tubare (ocluzia lor) și peritubare (aderențe la structurile din jur, modificări ale mezosalpingelor) [5,7,16].

Supoziția de bază a cercetărilor efectuate de noi a fost că procesul inflamator primar al organelor genitale este determinat în mare măsură de către factorul microbian.

Reieșind din aceste considerente, **scopul** studiului de față este determinarea rolului factorului infecțios la femeile ce suferă de infertilitate tubo-peritoneală.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului propus în cadrul Centrului Național de Sănătate Reproductivă și Genetică Medicală au fost supuse unui studiu diagnostic complex 230 paciente, care au fost împărțite în două loturi:

lotul I (de bază) alcătuit din 110 femei cu sterilitate tubo-peritoneală stabilită prin intermediul histerosalpingografiei și confirmată prin efectuarea laparoscopiei: proces aderențial în bazinul mic gradele I-II, trompe uterine impermeabile în regiunea ampulară și modificări ale trompelor uterine de tip hidrosalpinx;

lotul II (de control) - 120 femei au fost supuse laparoscopiei pentru sterilizare chirurgicală voluntară. Indicațiile pentru sterilizarea voluntară au fost: doi sau mai mulți copii sănătoși, ultima sarcină fiind întreruptă cu cel

mult 12 luni înainte de sterilizare. O condiție esențială de includere în studiu a fost: lipsa procesului inflamator și aderențial în cavitatea abdominală, starea intactă a trompelor uterine.

Cercetarea pacientelor s-a efectuat prin următoarele metode: clinico-anamnestice, examenul infecțiilor urogenitale (determinarea antigenului patogen: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*. Pentru determinarea infecțiilor urogenitale enumerate au fost folosite reactivele firmei „Niarmedic” (Moscova): Hlamonoscrin, Micogomofluoroscrin, Ureaghenimonscrin și Vaghitest), examenul endocrin (aprecierea nivelului hormonilor E₂, FSH, LH, PRL, T3, T4, TSH, de testosteron, DHEAS în zilele a 5-8-a ale ciclului menstrual și a progesteronului în zilele 21-23 ale ciclului menstrual), paraclinice (*sonografia transvaginală*), spermograma soțului (evaluarea caracteristicii fizice a spermei, concentrației, motilității și morfologiei spermatozoidelor, conform reglementărilor OMS, 2003), laparoscopia (a fost efectuată în perioada perioovulatorie/ovulatorie în scopuri diagnostice (evaluarea stării uterului, ovarelor, trompelor uterine, gradului de răspândire al procesului aderențial, depistarea focarelor de endometrioză) și chirurgicale (salpingoovariolizis, chistectomie, rezecția ovarelor) în concordanță cu patologia depistată).

Toate datele anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale au fost supuse unei analize minuțioase. În prelucrarea materialului statistic, în paralel cu metode clasice (valori medii, eroarea deviației standard, criteriul statistic Student („t”), gradul de veridicitate), s-au calculat RR (riscul relativ) și criteriul de corespundere χ^2 (chi-patrat). Deosebiri între mărimile comparate se considerau statistice veridice în cazul valorilor $P < 0,05-0,001$.

Rezultate. Unul din factorii principali în apariția sterilității tubo-peritoneale este procesul inflamator al organelor genitale (23-70%), cauzat de infecțiile urogenitale [1,4]. Deoarece agenții care provoacă afecțiuni inflamatorii genitale sunt transmiși pe cale sexuală, în primul rând este afectat tractul genital inferior cervixului.

Preîntâmpinarea pătrunderii agenților patogeni în tractul reproductiv superior cervixului o asigură glera cervicală care, pe lângă faptul că constituie un obstacol mecanic mai este bogată în substanțe antimicrobiene și anticorpi. Un rol important în protecție îl joacă descuamarea stratului funcțional al endometrului care frecvent

împiedică persistența microorganismelor patogene în cavitatea uterină. Însă diferiți factori atât exogeni, cât și endogeni, sunt capabili să afecteze mecanismele de apărare, sporind riscul dezvoltării afecțiunilor inflamatorii. [8,12]

Rezultatele obținute au arătat că pacientele incluse în studiu au suferit de următoarele afecțiuni inflamatorii ale organelor genitale: anexite cronice, endometrite, cervicite și colpите. Anexite cronice s-au constatat mai frecvent la pacientele din lotul I ((25,8±3,4%) comparativ cu lotul de control (5,0±1,99%) (p<0,01). Cervicite au suporat, de asemenea, mai multe paciente din lotul de bază (28,3±4,1%), comparativ cu femeile din lotul de control (6,67±2,28%) (p<0,001). Colpите s-au constatat cu aceleași consecutivitate: mai frecvent la pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală, care au constituit 43,3±4,5%, decât la femeile din lotul II (10,0±2,74%) (p<0,001).

Rezultatele studiului demonstrează că procesele inflamatorii ale organelor genitale sunt factori de risc în apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 3 ori mai mare pentru femeile cu sterilitate tubo-peritoneală, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată (RR=3,0; $\chi^2 = 57,93$ (p<0,001)).

Este cunoscut faptul că microbiocenoza tractului urogenital se caracterizează prin diversitatea agenților patogeni, cu predominarea formelor mixte [9,11].

Printre agenții patogeni ai infecției urogenitale cei mai importanți sunt: *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Gardnerella vaginalis*, viruși care cel mai frecvent sunt în forme mixte cu participarea a 2-6 agenți patogeni [3,7,9].

Conform studiului efectuat de noi, la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală s-a depistat o asociere concomitentă a 2 agenți microbieni în 94 de cazuri (85,45±3,36%), 3 agenți microbieni la 12 femei (10,91±2,97%) și doar la 4 paciente (3,64±1,69%) s-a decelat un singur microorganism patogen.

Dintre infecțiile urogenitale, la pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală mai frecvent a fost depistată *Chlamydia trachomatis*, care a constituit 53,63±4,75% de cazuri și era un factor de risc în apariția sterilității, fiind de 3,65 ori mai mare pentru femeile cu infertilitate comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată (2,5±1,42%) (p<0,001); (RR=3,65); $\chi^2=81,4$ (p<0,001)).

Pe locul doi s-a clasat *Mycoplasma hominis* care a fost decelat la 48,19±4,7% femei cu sterilitate tubo-peritoneală, riscul relativ fiind de 2,6 ori mai mare decât la pacientele din lotul cu funcția reproductivă neafectată 10,83±2,84% (p<0,05); (RR=2,6) $\chi^2=43$ (p<0,001).

Ureaplasma urealyticum s-a depistat la 17,27±3,6% paciente cu infertilitate tubo-peritoneală și la 4,17±1,82% femei cu funcția reproductivă neafectată. *Ureaplasma urealyticum*, de asemenea, s-a dovedit a fi un factor de risc în apariția sterilității și acest risc este de 1,8 ori mai mare la femeile cu infertilitate tubo-peritoneală, decât pentru femeile din lotul cu funcția reproductivă neafectată (RR=1,8); $\chi^2=10,5$ (p<0,001).

Incidența depistării *Gardnerella vaginalis* la pacientele cu sterilitate tubo-peritoneală a fost de 32,0±4,4% cazuri, fiind mai sporită decât la femeile cu funcția reproductivă neafectată (12,62±3,0%) (p<0,05).

Discuții. Cei mai importanți factori în apariția infertilității tubo-peritoneale sunt afecțiunile inflamatorii ale organelor genitale provocate de infecțiile cu transmitere sexuală. Afectarea tractului genital superior cervixului, cuprinzând endometrul, trompele și/ sau ovarele în cazul afecțiunilor inflamatorii se caracterizează de la început prin infectarea celulelor endosalpaxului. Infecția poate să se limiteze la trompe (salpigită) sau să se extindă asupra ovarelor (salpigoooforită). Consecința inflamației este distrugerea structurii normale a organelor reproductive la diferit nivel [2,4,8,9,10].

Studiul nostru a demonstrat că rata depistării anexitelor cronice la femeile cu infertilitate tubo-peritoneală a fost de 52,73±4,76% cazuri. Rezultatele obținute sunt într-o anumită concordanță cu datele lui Тихомиров А. Л. și colab. (2003), care au arătat o incidență similară a proceselor inflamatorii ale organelor genitale în sterilitate tubo-peritoneală de 50-70% [8,19].

Astfel, pacientele incluse în studiu au suferit de următoarele afecțiuni inflamatorii ale organelor genitale: anexite cronice, endometrite, cervicite și colpите. Rezultatele studiului demonstrează că procesele inflamatorii ale organelor genitale sunt factori de risc în apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 3 ori mai mare pentru femeile cu sterilitate tubo-peritoneală, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată (RR=3,0; $\chi^2 = 57,93$ (p<0,001)).

Conform datelor din literatura de specialitate, spectrul de „bază” al microorganismelor ce sunt implicate în apariția afecțiunilor inflamatorii ale organelor genitale este alcătuit cel mai des din următorii agenți patogeni: *Chlamydia trachomatis*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* și *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*. Fiecare din aceste microorganisme poate provoca un proces inflamator pelvin. Actualmente, însă, se observă o tendință de asociere a acestor agenți, apariția așa-numitor infecții mixte, care esențial înrăutățesc evoluția și prognosticul afecțiunii [11,14].

Studiul efectuat de noi confirmă opiniile autorilor menționați prin asocierea mai frecventă a 2 agenți microbieni în 85,45±3,36% cazuri, 3 agenți microbieni - la 10,91±2,97% și doar la 3,64±1,69% femei s-a decelat un singur microorganism patogen.

Dintre infecțiile genitale, la pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală mai frecvent a fost depistată *Chlamydia trachomatis*, fiind un factor de risc în apariția sterilității și este de 3,65 ori mai mare pentru femeile cu infertilitate comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată (p<0,001); (RR=3,65); $\chi^2=81,4$ (p<0,001)).

Mycoplasma hominis de asemenea se decelează destul de des, dar salpingitele în acest caz decurg mai benign și vindecarea lor are loc spontan [2, 6, 13]. *Mycoplasma*

hominis a fost decelată la 48,19±4,7% femei cu sterilitate tubo-peritoneală și la 10,83±2,84% ($p<0,05$) femei cu funcția reproductivă neafectată, corespunde cu datele unor autori că *Mycoplasma hominis* se întâlnește cu o frecvență de 51% la femeile cu infertilitate tubo-peritoneală și în 5-10% cazuri la cele cu funcția reproductivă neafectată [2,5], riscul relativ în cazul infecției cu *Mycoplasma hominis* fiind de 2,6 ori mai mare pentru pacientele cu infertilitate tubo-peritoneală, comparativ cu femeile din lotul II; ($RR=2,6$) $\chi^2=43$ ($p<0,001$).

În urma studiului nostru s-a remarcat aceeași consecutivitate de depistare a *Ureaplasma urealyticum* și *Gardnerella vaginalis* ca și în cazul *Chlamydia trachomatis* și *Mycoplasma hominis*.

Așadar, infecția mixtă este o problemă destul de gravă, deoarece în acest caz sporește patogenitatea fiecărui agent patogen. Inflamația în aceste condiții provoacă o reacție pronunțată a țesuturilor (mucoasei vaginului, ecto- endocervixului, uterului, trompelor uterine, ovarelor), ce se însoțește de distrucția, displazia și alterarea epitelului [3, 12,14]. Rezultatele obținute denotă că infecțiile genitale sunt factor de risc pentru apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 1,5 ori mai mare pentru pacientele din lotul I, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=1,5$); $\chi^2 = 5,82$, ($p<0,05$).

Așfel, în studiul nostru s-a demonstrat că un rol important în apariția sterilității tubo-peritoneale îl joacă prezența procesului inflamator, cauzat de infecția genitală, care este factor de risc în apariția infertilității tubo-peritoneale.

Concluzii:

1. Procesele inflamatorii ale organelor genitale (anexite cronice, cervicite și colpите) sunt factor de risc în apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 3 ori mai mare pentru femeile cu sterilitate tubo-peritoneală ($RR=3$); $\chi^2=57,93$, ($p<0,001$).

2. Infecțiile genitale sunt factor de risc pentru apariția sterilității tubo-peritoneale și acest risc este de 1,5 ori mai mare pentru pacientele din lotul I, comparativ cu femeile cu funcția reproductivă neafectată ($RR=1,5$); $\chi^2 = 5,82$, ($p<0,05$).

BIBLIOGRAFIE

1. **Guzick D.S.** Patient information: Evaluation of the infertile couple, Up To Date, febr. 2006.
2. **Ețco Ludmila.** Aspecte actuale ale infecțiilor transmisibile în perinatologie. // Buletin de perinatologie. – Chișinău. - 2000. – № 3. – P. 58-64.
3. **Moșin V.** Cuplul infertil. Baze științifice și aspecte clinice. Chișinău, 2001. – 400 P.
4. **Neuer A., Spandorfer S., Giraldo Paulo et al.** The role shock proteins in reproduction // Hum. Reprod. – 2006. - V. 6. – P. 149-159.
5. **Philippe. G. Judlin.** Les MST // Gynecologie et sante des femmes. – 2007. – V. 3. – P. 23-34.
6. **Russu Manuele, Hudiță D.** Boala inflamator

pelvină – reconsiderare //Congresul național de Obstetrică și Ginecologie. – București. - 2002. - P. 66-72

7. **Râcă N., Tănase Florentina, Râcă Andreea.** Implicațiile bolii inflamatorii pelvine în reproducerea umană // Congresul național de Obstetrică și Ginecologie. – București. – 2002.- P. 72-75.

8. **Saini S., Gupta N., Batra G., Arora D.R.** Role of anaerobes in acute pelvic inflammatory disease. Indian Journal of Medical Microbiology. – 2003. – V. 21. – P. 189-192.

9. **Shibahara H., Takamizawa S., Hirano Y., Ayustawati Takei Y., Fujiwara H., Tamada S., Sato I.** Relationships between Chlamydia trachomatis Antibody Titers and Tubal Pathology Assessed using Transvaginal Hydrolaparoscopy in Infertile Women American Journal Of Reproductive Immunology. – 2003. – V. 50. – P. 7 - 13.

10. **Strandell A., Lindhard A.** Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients // Hum. Reprod. – 2007. - V. 15. – P. 2.072-2.074.

11. **Strandell A., Lindhard A., Waldenstrom U., Thorburn J.** Hydrosalpinx and IVF outcome: cumulative results after salpingectomy in a randomized controlled trial // Hum. Reprod. – 2007. – P. 2.403-2.410.

12. **Strandell A., Lindhard A.** Why does hydrosalpinx reduce fertility?: The importance of hydrosalpinx fluid // Hum. Reprod. – 2006. – V. 17. - P 1.141- 1.145.

13. **Sagoskin W., Lessey B.A., Mottla G.L., Richter K.S., Chetkowski R.J., Chang A.S., Levy M.J., Stillman R.J.** Salpingectomy or proximal tubal occlusion of unilateral hydrosalpinx increases the potential for spontaneous pregnancy // Hum. Reprod. - 2006. – V. 18. – P. 2.634-2.637.

14. **Stewart J. A.** Stimulated intra-uterine insemination is not a natural choice for the treatment of unexplained subfertility: Should the guidelines be changed? // Hum. Reprod. – 2003 – V. 18. - № 5. – P. 903 - 907.

15. **Thomas K., Simms I.** Chlamydia trachomatis in subfertile women undergoing uterine instrumentation: How we can help in the avoidance of iatrogenic pelvic inflammatory disease? Hum Reprod. - 2002. – V. 17. – P. 431-442.

16. **Wiesenfeld C.H., Hillier L.S., Krohn A. Marjane, Amortegui J.A., Heine R. Ph., Landers V.D., Sweet L.R.** Lower Genital Tract Infection and Endometritis: Insight Into Subclinical Pelvic Inflammatory Disease Obstetrics&Gynecology. – 2002. – V. 100. –P. 456-463.

17. **Wilson J.D., Ralph S.G., Rutherford A.J.** Rates of bacterial vaginosis in women undergoing in vitro fertilisation for different types of infertility. BJOG – 2002. – V. 109. - P. 714-717.

18. **Witkin S. S., Linhaures I., Giraldo Paulo et al.** Individual immunity and susceptibility to femal genital tract infection // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 2007. – V. 183. - №1. – P. 252-255.

19. Тихомиров А. Л., Юдаев В. Н., Лубнин Д. М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // Русский Медицинский Журнал. – 2003. - Т. 1.- №1. – С. 22-25.

Наталья Сорич
РОЛЬ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РАЗВИТИИ ТРУБНО-ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО БЕСПЛОДИЯ

Цель данного исследования состояла в определении инфекционного фактора развития трубно-перитонеального бесплодия. На основании исследования было установлено, что ведущую роль, в развитии данного бесплодия, играют воспалительные

процессы возникшие в следствии генитальной инфекции, которая является фактором риска в развитии трубно-перитонеального бесплодия.

Natalia Sorici
ROLE GENITAL INFECTIONS IN TUBE-PERITONEAL INFERTILITY

The purpose of this study was to identify the infectious factor in tubal-peritoneal infertility. Based on the study it was found that the leading role in the occurrence of infertility, inflammatory processes are encountered in the investigation of genital infection, which is a risk factor in the development of tubal-peritoneal infertility.

Receptionat 10.04.09

© Angela Gavriiliuc, Natalia Uşurelu, Elena Halabudenco, M. Stratilă

Angela Gavriiliuc, Natalia Uşurelu, Elena Halabudenco, M. Stratilă
SCREENING-UL NEONATAL PENTRU FENILCETONURIE ÎN REPUBLICA MOLDOVA
Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală

Introducere. Screening-ul neonatal pentru maladiile metabolice ereditare reprezintă baza profilaxiei acestui grup de patologii prin depistarea nou-născuților afectați în perioada preclinică. Aceasta permite efectuarea precoce a tratamentului specific, depistarea pacienților care necesită consult medico-genetic sistematic, precum și a purtătorilor heterozigoți ai genei mutante și efectuarea diagnosticului prenatal [9].

Metada screening-ului neonatal numără câteva zeci de ani. În această perioadă a fost acumulată o experiență bogată și s-au formulat principiile programelor de bază privind patologia supusă screening-ului, cerințele diagnosticului de laborator, respectarea normelor de etică. Este de menționat faptul că principiile sus-menționate diferă de la o țară la alta în funcție de sistemul de organizare a asistenței medicale. Aceasta necesită elaborarea bazelor științifice a screening-ului neonatal, implementat la condiții dată cu evidența principiile de bază aprobate de asociația internațională [5].

Programele de screening neonatal pentru maladii metabolice ereditare care se supun tratamentului se pot desfășura numai în cadrul unui program național de stat. Ele sunt costisitoare și necesită organizarea unei verigi speciale în structura asistenței medicale. Costurile însă, se compensează prin reducerea numărului invalizilor din

copilărie și a mortalității infantile [16]. Numeroasele cercetări realizate în diverse țări demonstrează că cheltuielile de screening și de tratament al bolnavilor depistați permit o economie statală de 5-10 % versus întreținerea invalizilor ce suferă de patologiiile supuse screening-ului [4,6,7,13].

Fenilcetonuria (PKU) este o patologie a metabolismului aminoacidului fenilalanina (Phe), transmisă prin mecanismul autozom-recesiv, generată de deficiența enzimei fenilalaninhidroxilaza (PAH, EC 1.14.16.1), care asigură transformarea Phe în tirozină (Tyr) (proteina naturală conține 5% Phe). Ca urmare se afectează grav dezvoltarea sistemului nervos, prin riscul instalării unui retard mental avansat. Copiii cu PKU se nasc fără semne de boală. Semnele clinice ale PKU netratate se instalează gradual și pot rămân ca neidentificate până la momentul când procesele degenerative capătă un caracter ireversibil. Din acest motiv screening-ul neonatal prin determinarea nivelului Phe în sânge este un factor esențial în prevenirea efectelor nefaste ale patologiei. Copilul netratat în primul an de viață își pierde din coeficientul de inteligență 50 de puncte, care, practic, sunt irecuperabile și rămâne pe viață cu invaliditate.

Material și metode. A fost efectuată analiza retrospectivă a datelor înregistrate în cadrul screening-ului ne-

onatal pentru depistarea PKU din perioada 1993-2008, cu excepția anilor 2004-2006 când screening-ul a fost stopat din motive tehnice. În această perioadă 424599 de nou-născuți din cele 40 de maternități ale republicii au fost supuși screening-ului neonatal.

Testul de sânge pentru depistarea PKU era colectat în maternități la a 4-5 zi după nașterea copilului prin prelevarea câtorva picături de sânge din călcâi pe hârtia de filtru Schleicher&Schuell 903. Mostrele cu sângele uscat erau transmise la laboratorul de screening neonatal al

CNSRGM cu o cursă de transport specială. Erau analizate doar mostrele calitativ colectate. Nivelul Phe serice s-a apreciat prin metoda fluorometrică McCaman&Robins cu ajutorul reagenților Neonatal Phenylalanine (AniLab-systems, Finland) [2,8,14]. Dacă investigația primară demonstra rezultat pozitiv ($>3\text{mg/dL}$), atunci se analiza a doua picătură din mostra de sânge. Dacă media a două rezultate depășeșea valoarea limită, atunci copilul era rechemat pentru retestare. Rezultatul pozitiv al reinvesti-gării determina necesitatea confirmării diagnosticului și inițierea dietoterapiei (fig. 1).

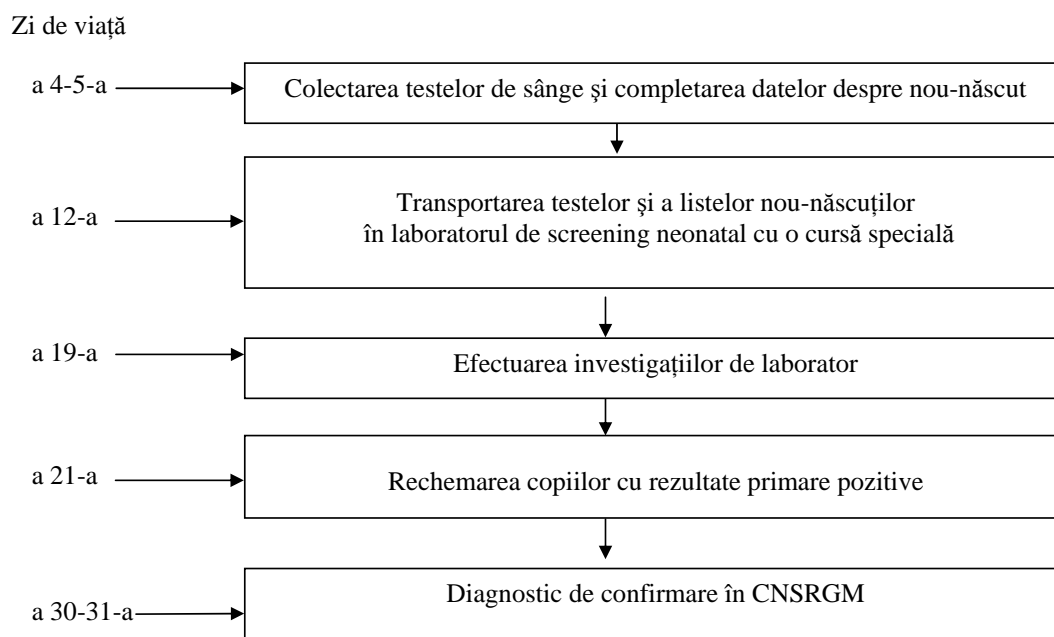


Fig. 1. Algoritm de realizare a screening-ului neonatal pentru PKU

Procedura de apreciere a nivelului Phe serice corespundea procesului verbal al reagenților. Din mostrele de sânge prin dorn de găurit manual erau perforate niște discuri din hârtie de filtru cu diametrul 3 mm, care erau plasate în planșete de 96 de locuri, unde se adăugau 80 μl de alcool etilic de 800. După eluarea de 30 minute discurile de filtru se înlăturau și se adăugau câte 50 μl de soluție de reagenți. Apoi se ținea la incubator timp de 1 oră la temperatura de 60°C, după care se adăugau câte 200 μl soluție tampon de cupru pentru sistarea reacției. După 15 minute se măsoară nivelul fluorescenței la aparatul Multi-Detection Microplate Reader „Synergy HT” (Bio-Tek Instruments, USA). Pentru sinteza rezultatelor și obținerea curbei de calibrare standard a fost folosit programul computerizat KC4.

În urma investigațiilor s-a constatat valoarea limită a concentrației Phe pentru populația Republicii Moldova (3 mg/dL). Dacă investigațiile repetate demonstau rezultate mai mari de 8 mg/dL, se confirma PKU și se inițiază dietoterapia și corecția metabolică medicamentoasă. La valorile serice de 3,1-7,9 mg/dL ale Phe se presupunea o formă de hipofenilalaninemie moderat persistentă, care

se supraveghea în dinamică fără a trece copilul la dieta hipofenilalaninică.

Familia copilului cu PKU era supusă diagnosticului molecular al ADN la 8 mutații cele mai frecvent întâlnite în populația republicii, ele constituind 69% din numărul total al defectelor genei PAH.

Rezultate obținute și discuții. Începând cu anul 1991 în Centrul Medico-genetic la baza ICȘOSMC s-a inițiat cuprinderea etapizată a întregului teritoriu cu cercetări diagnostice pentru depistarea PKU la contingentul de nou-născuți. În perioada 1993-2003 au fost supuși screening-ului 387 211 copii, ceea ce constituie 74,2% din numărul nou-născuților din republică (tab.1). Vom menționa faptul că cel mai înalt procent de cuprindere cu acest program de cercetare s-a reușit în anul 2002, când au fost examinați 95 % din totalul de nou-născuți.

În perioada 1990-2003 prin screening-ul neonatol de masă și consultingul medico-genetic au fost depistați 82 bolnavi de fenilcetonurie. Pornind de la numărul total de nou-născuți în această perioadă în țara noastră (742 346), noi am determinat că incidența maladii în populația Republicii Moldova (RM) este de 1 caz la 9000 locuitori.

Tabelul 1

Eficiența screening-ului neonatal pentru PKU în Republica Moldova

Anul	Numărul de nou-născuți	Screening-ul la PKU	Cuprinderea populației (%)	Bolnavii depistați
1993	66 058	52 384	79,3	7
1994	63 638	51 113	80,3	6
1995	56 716	40 369	71,2	8
1996	53 326	36 361	68,2	6
1997	49 364	30 680	62,2	5
1998	44 410	32 042	72,2	5
1999	42 854	26 491	61,8	3
2000	36 942	24 784	67,1	2
2001	36 452	26 034	71,4	6
2002	35 705	34 001	95,2	6
2003	36 472	32 952	90,3	4
Total	521 937	387 211	74,2	58
2007	37973	21308	56,1	3
2008	39020	16080	41,2	1

Datele înregistrate sunt comparabile cu mediile de incidență a PKU în Europa (1:10 000) [1], dar inferioare parametrilor determinați pentru aceasta în populația din Belarus (1:6000) [15], a Ucrainei (1:8150) și în regiunea Moscova (1:8300) [3]. Datele ce atestă incidența maladiei în RM sunt mult diferite de cele atestate în populațiile asiatică, unde fenilcetonuria se întâlnește extrem de rar sau defel: în China - 1:16000 [Lin, 1992] și până la 1:80500 în Japonia [Shigematsu Z., 2002]. În Turcia, unde s-a fixat cea mai ponderală incidență a PKU de pe glob (1:4700) [10], maladia se atestă aproape de două ori mai frecvent decât în RM.

În temeiul datelor despre incidența maladiei și operând prin determinarea raportului Hardy-Weinberg, am stabilit frecvența de detecție a genei mutante de PAH în populația RM, care a constituit $q=0,0105$. Prin urmare, ceva mai mult de 1% din populația țării suferă de PKU. Pentru a evidenția numărul de heterozigoți în populație noi am calculat incidența genotipului heterozigot ($2pq=0,0208$). Conform acestor calcule, fiecare al 48-lea individ din populația RM este purtător heterozigot al genei PAH.

În baza datelor screening-ului neonatal și informațiilor furnizate de serviciile de consulting medico-genetic, a fost creat Registrul republican al bolnavilor de fenilcetonurie, în care sunt stocate informațiile privind istoricul familial al bolii, anamnestical bolnavului concret, arborile său genealogic, titurile Phe în dinamică și datele testului molecular-genetic pentru fiecare membru al familiei evidențiate. Registrul nominalizat conține informații plenare despre 109 familii cu PKU din RM, date ce pot fi utilizate pentru consultarea medico-genetică adecvată, diagnosticul prenatal și evidențierea portajului heterozigot în familiile cu risc înalt de fenilcetonurie.

La sfârșitul anului 2003 screening-ul a fost întrerupt din motivul defecțiunii aparatului învechit. Procesul de aprovizionare cu aparatul nou și stabilirea metodei de lu-

cru pentru determinarea fenilalaninei în screening-ul neonatal, a durat o anumită perioadă de timp. În trimestrul IV al anului 2006, a fost restabilit programul pentru screening-ul neonatal, anume PKU, în limitele proiectului-pilot de testare a nou-născuților în mun. Chișinău. Începând cu ianuarie 2007, programul a fost introdus treptat în toate maternitățile Republicii Moldova. Restabilirea diagnosticului neonatal – PKU, a fost posibilă datorită procurării de aparatul contemporan de către Ministerul Sănătății RM. În CNSRGM actualmente se efectuează cercetări molecular-genetice ale bolnavilor de PKU, sunt angajați medici competenți în tratare a fenilcetonuriei.

În perioada septembrie 2006 - ianuarie 2009, în RM au fost investigați 37388 nou-născuți (rata screening-ului 48,5%). În 1,03% cazuri din numărul celor investigați, rezultatele screeningului au depășit limita de prag. Acești copii au constituit grupul de nou-născuți cu hiperfenilalaninemie primară care ulterior au fost supuși testului de confirmare a diagnozei (testare repetată). Rata testării repetate a constituit circa 38%. Este evidentă necesitatea de a organiza activități de propagare a scopurilor screening-ului neonatal, pentru a informa părinții despre patologia dată. După testarea repetată la 4 nou-născuți, a fost confirmată diagnoza PKU. Acești copii au fost incluși în Registrul bolnavilor de PKU, fiind supravegheați de medicul-genetician.

Hiperfenilalaninemiile primare care evoluează în normofenilalaninemii pe parcursul primelor luni de viață ale copilului sunt condiționate de întârzierea maturizării sistemului enzimatic PAH, care determină înregistrarea rezultatelor fals-pozitive. Aproximativ 1% din numărul nou-născuților supuși screening-ului se depistează cu rezultate pozitive primare, doar la 10% dintre aceștia se atestă un copil cu PKU, rata testelor fals-pozitive fiind de 90%. Rezultatele fals-negative sunt rare. Asemenea copii trebuie să se aplece la regim alimentar obișnuit pentru a stabili diagnosticul de PKU, deoarece când sunt alimentați la sân (laptele matern conține de 2 ori mai puțină Phe decât cel din amestecurile adaptate), pot fi omiși. Astfel, testul screening nu se consideră veridic dacă:

1. nou-născuții sunt prematuri sau au masa corporală mică (< 2500 g);
2. nou-născuților li se efectuează transfuzii de sânge sau nutriții parenterale;
3. se constată acțiunea medicamentelor Depakina, antibioticelor (Ampicilină, Amicacină ș.a.), sulfamilidelor (Trimetoprim), agenților chimioterapeutici la mamă (Metotrexat).

Rezultatele lucrării au arătat că îndeplinirea eficienței a sarcinilor Programului de diagnostic în masă a patologiei ereditare în rândurile nou-născuților este posibilă numai respectând principiul centralizării – concentrarea forțelor într-un centru dotat cu aparatul modern condus de cadre calificate. Pe lângă aceasta, centrul desfășoară activitate metodico-organizațională, realizează pregătirea cadrelor și coordonarea lucrului instituțiilor care i-au parte în acest proiect. Un obiectiv al centrului este elaborarea

algoritmului unic de screening și determinarea limitelor concentrațiilor de prag ale metaboliților determinați în populația investigată. Analiza permanentă a calității efectuării screening-ului, ajustarea rezultatelor până la executori, o strânsă relație cu conducerea SCR – sunt factori ce permit efectuarea controlului operativ al consultării nou-născuților luând măsuri de gestionare în îmbunătățirea acestuia. A analiza eficacității lucrării efectuate arată că organizarea screening-ului este imposibilă fără susținerea organelor maternităților raionale și fără controlul calității investigațiilor efectuate la nou-născuți.

Concluzii

1. S-a stabilit frecvența fenilketonuriei în populația cercetată (1:9000), care nu diferă de media europeană.

2. S-a elaborat schema colaborării SCR și Centrului Medico-genetic, care permite efectuarea controlului obiectiv după consultarea tuturor nou-născuților și procesului de testare repetată.

3. A fost creat Registrul republican a familiilor bolnavilor de fenilketonurie, care conține informațiile privind termenul stabilirii diagnosticului, anamnezicul maladiei, arborele genealogic familial, titrele FA în dinamică și datele diagnosticului molecular-genetic pentru fiecare membru al familiei evidențiate.

Recomandări practice

1. Organizarea screening-ului în masă al nou-născuților confirmă importanța screening-ului neonatal ca primă etapă în sistemul de măsuri ce țin de diagnosticul curativ și profilaxia orientată spre combaterea bolilor metabolice. Pentru screening-ul neonatal al bolilor metabolice ereditare este necesară crearea bazei Centrului de Genetica medicală, ce ar permite efectuarea tratamentului și dispensarizarea pacienților depistați și a familiilor lor.

2. Controlul permanent al calității screening-ului neonatal, determinarea limitei de prag a concentrației metabolitului cercetat în populație contribuie la reducerea numărului copiilor care necesită efectuarea confirmării diagnosticului, ceea ce duce la micșorarea cheltuielilor pentru efectuarea screening-ului neonatal.

3. Realizarea complexului de măsuri privind informarea populației, folosirea în instituțiile obstetrico-gynecologice și pediatrie a posterelor cu date despre patologia în cauză va contribui la ameliorarea screening-ului neonatal.

Bibliografie

1. Bickel H., Bachman C., Beekers R. Neonatal mass screening for metabolic disorders. *European Journal of Pediatrics*, 1981, vol.137, p.133-139.

2. Gerasimova N., Steklova I., Tuuminen T. Fluorometric method for phenylalanine microplate assay adapted for phenylketonuria screening. *Clinical Chemistry*, 1989, vol.36, p.211-215.

3. Gerasimova N., Samutin A., Steklova I., Tuuminen T. Phenylketonuria screening in Moscow using a microplate fluorometric method. *Screening*, 1992, vol.1, p.27-35.

4. Kalaydjieva L., Kremensky I. Screening for phenylketonuria in a totalitarian state. *Journal of Medical Genetics*, 1992, vol.29, no.9, p.656-658.

5. Kirkman H., Carrol C. Fifteen year experience with screening for PKU with automated fluorometric method. *American Journal of Human Genetics*, 1982, vol.34, p.743-752.

6. Mardesic P., Gjuric G., Jancikovic S. Screening for PKU in Yugoslavia (SR Croatia) in 1979-1984. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1986, vol.9, p.234-236.

7. McCabe E., McCabe L., Mosher G. Newborn screening for PKU: predictive validity as function of age. *Pediatrics*, 1983, vol.72, p.390-398.

8. McCaman M., Robins E. Fluorometric method for determination of phenylalanine from serum. *Journal of Lab. Clin. Med.*, 1962, p.885-890.

9. Osorio R., Vilarinho L., Soares J. Neonatal screening for phenylketonuria, congenital hypothyroidism and congenital adrenal hyperplasia. *Acta Medica Portuguesa*, 1992, vol.5, no.3, p.131-134.

10. Ozalp Y., Coscun T., Ceyhan M. Incidence of PKU and hyperphenylalanemia in a sample of the Turkish newborn population. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 1986, vol.9, no.2, p.237-239.

11. Romeo G., Menozzi P., Ferlini A. Incidence of classic PKU in Italy estimated from consanguineous marriages and from neonatal screening. *Clinical Genetics*, 1983, vol.24, p.339-345.

12. Saugstad L. Frequency of phenylketonuria in Norway. *Clin. Genetics*, 1995, vol.7, p.40-51.

13. Scriver C. More on newborn screening for phenylketonuria recommendations of the Committee on Genetics. *Pediatrics*, 1983, vol.72, p.141-143.

14. Tuuminen T. Changing of critical variables in the fluorometric microplate-based method for phenylketonuria screening. *Clinical Chemistry*, 1992, vol.38, p.784-785.

15. Tsukerman G., Kirilova I., Kanavakis E., Gulsina N. Population control of Genetics diseases in Belarus: status and development. *Brazilian Journal of Genetics*, 1996, vol.19, no.2, p.75-77.

16. Матулевич С. А. Массовый скрининг новорожденных на наследственные болезни обмена как часть системы медико-генетической помощи населению. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009, 44 с.

Анжела Гаврилюк, Наталия Ушурелу,
Елена Халабуденко, М. Стратилэ

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ НА ФЕНИЛКЕТОНУРИЮ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА

Представлены результаты многолетнего исследования новорожденных на фенилкетонурию. Определена частота данной патологии в Республике Молдова (1:9000). Установлено, что немногим более 1% населения в популяции болеют ФКУ и каждый 48 индивид является гетерозиготным носителем мута-

ций гена ФАГ. Определен уровень первичной гиперфенилаланемии (1,03%), который сопоставим с данными по европейским популяциям. Создан регистр больных, содержащий данные о 109 семьях с ФКУ.

Angela Gavriiuc, Natalia Usurelu, Elena Halabudenco,
M. Stratila

SCREENING NEONATAL ON PHENYLKETONURIA IN REPUBLIC OF MOLDOVA

Results of long-term research of newborns on phenylketonuria are presented. Frequency of the given pa-

thology in Republic of Moldova (1:9000) is defined. It is established that more than 1 % of the population are affected with the PKU and each 48 individual is the heterozygous carrier of mutations of the gene PAH. Level primary of hyperphenylalaninemia (1,03 %) which is comparable to the data on the European populations is defined. The register of patients containing the data about 109 families with PKU is created.

Recepționat 15.02.09

© Natalia Mocanu

Natalia Mocanu
ANALIZAREA UTILIZĂRII PREPARATULUI D-PENICILAMINĂ ÎN FORMELE CLINICE ALE BOLII WILSON

*Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală
(director- prof.universitar, dr. hab. med. V. Moșin)*

Introducere. Boala Wilson (BW) reprezintă dezordinea autozomal-recesivă a metabolismului cuprului cauzată de defectul genei ATP7B, care se manifestă ca boala hepatică cronică și/sau dereglări neurologice specifice, ducând la acumularea cuprului în diferite țesuturi, mai ales în ficat și creier [1]. Frecvența bolii este aproximativ 1 la 30.000 de indivizi, iar frecvența purtătorilor sănătoși de 1 la 90 de persoane [2].

BW se caracterizează prin diversitatea manifestărilor clinice. În majoritatea cazurilor manifestările clinice inițiale sunt hepatice – 42%, neurologice – 34%, hematologice – 12%, psihiatrice – 10% și renale – 1% [3,4].

Scopul terapiei medicamentoase este reducerea acumulării cuprului prin sporirea excreției urinare sau prin descreșterea absorbției intestinale a acestuia.

Penicilamina a fost introdusă ca primul medicament oral pentru tratamentul BW în 1956 [5]. Preparatul dat este un helator potențial, care majorează excreția urinară, producând balanța negativă a cuprului, însă poate provoca efecte adverse severe. Este standard de aur și de primă elecție la pacienții simptomatici. Terapia poate fi inițiată deodată cu stabilirea și confirmarea diagnosticului. Tratamentul se continuă pe viață, dar întreruperea sau lipsa tratamentului poate fi fatală și duce la deces în scurt timp. La inițierea tratamentului la aproximativ 30% din pacienți se dezvoltă reacția acută de hipersensibilitate și la 50% din pacienți semnele neurologice devin mai

severe cu ameliorare ulterioară evidentă [6].

La 30% din pacienți apar reacții adverse grave, ce necesită suspendarea preparatului.

Reacțiile adverse precoce sunt febră, erupții cutanate, limfadenopatie, neutropenie sau trombocitopenie, proteinurie și pot apărea în primele 1-3 săptămâni după inițierea tratamentului. Reacțiile adverse tardive sunt nefrotoxicitate cu proteinurie și hematurie, sindromul Gudpascer, trombocitopenie, toxicitate dermatologică, hepatotoxicitate. Apariția acestor semne necesită suspendarea imediată a preparatului [7,8,9].

Scopul acestui studiu a fost aprecierea eficacității clinice a preparatului D-penicilamina (Cuprenil) în tratamentul pacienților cu diferite forme clinice ale BW.

Material și metode. În cadrul studiului au fost investigați cei 29 de pacienți (14 femei și 15 bărbați), cu vârsta cuprinsă între 14-48 de ani. Aceștia au fost înregistrați și tratați în Centrul Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală timp de 5 ani.

Pacienții au fost divizați în 3 loturi de studii în funcție de forma bolii:

lot I - 5 (17.2%) pacienți cu forma hepatică a bolii;

lot II - 19 (65.5%) pacienți cu forma neurologică a bolii;

lot III - 5 (17.2%) pacienți cu forma mixtă hepatică și neuropsihiatrică;

La toți pacienții s-au efectuat: analiza generală a sân-

gelui, analiza biochimică a sângelui, analiza generală a urinei, a fost stabilită concentrația ceruloplasminei serice, apreciat nivelul cuprului în sânge și nivelul cuprului în urină, efectuate consultul oftalmologic pentru depistarea inelului Kayzer-Fleischer, USG organelor abdominale și tomografia computerizată sau rezonanța magnetică nucleară cerebrală.

Criteriile de bază în stabilirea diagnosticului BW au fost prezența dereglărilor hepatice și/sau neurologice caracteristice pentru BW, prezența inelului Kayzer-Fleischer, concentrația serică micșorată a ceruloplasminei și excreția majorată a cuprului.

Testele hepatice funcționale și alte date rutinare de laborator au fost obținute folosind metodele standard.

După stabilirea diagnosticului s-a aplicat următoarea metodă de tratament: la toți pacienții a fost administrat preparatul D-penicilamină în doza inițială 250-500 mg/24 de ore în 4 prize în funcție de gravitatea bolii cu 30 minute înainte sau 2 ore după mâncare, cu majorarea ulterioară a dozei până la 1-1,25 g/24 de ore (fiecare 7 zile cu 250 mg). Reexaminarea periodică, adică monitorizarea pe baza datelor clinice și paraclinice ale pacientului este foarte importantă pentru precizarea efectelor medicamentoase și modificarea dozelor de administrare. Eficacitatea tratamentului a fost apreciată după starea generală a pacientului (tabloul clinic) și cel de laborator: analizele generale (analiza generală a sângelui, biochimia sângelui, analiza generală a urinei) și specifice (nivelul ceruloplasminei, concentrația cuprului în sânge și urină) au fost efectuate la toți pacienții obligatoriu la fiecare 2 săptămâni după inițierea tratamentului și pe parcursul primelor 4 luni.

După ce terapia cu penicilamină a fost instituită cu succes, pacientul ar trebui consultat la intervale de 1-3 luni pentru a detecta toxicitatea medicamentului și pentru a evalua boala.

Rezultatele obținute în timpul tratamentului au fost supuse studiului comparativ la pacienții din diferite loturi.

Rezultate și discuții. Conform rezultatelor clinice obținute, s-a stabilit o dinamică pozitivă la 4 (80%) pacienți din lotul I de studiu, caracterizată prin îmbunătățirea semnelor clinice hepatice cu ameliorarea rezultatelor de laborator și fără acompanierea ulterioară a schimbărilor neurologice severe (rezultatul este pozitiv), fapt ce a determinat necesitatea continuării tratamentului cu D-penicilamină. La 1(20%) pacient preparatul a fost suspendat din cauza apariției efectelor adverse severe.

Din lotul II de studiu, la 10 (52,6%) pacienți la inițierea tratamentului cu D-penicilamină a fost înregistrată înrăutățirea semnelor clinice neurologice (tremor, mișcări coreiforme, sindromul rigid și akinetico-rigid, dizartrie, sindromul pseudobulbar, distonie, cefalee, insomnie) pe termen de 1-6 săptămâni cu ameliorarea ulterioară evidentă a stării pacientului pe tot parcursul tratamentului până la trecerea la doza de susținere.

La 4 (21%) din ei, în afară de înrăutățirea manifes-

tărilor neurologice, au fost prezente și reacțiile adverse precoce: febrilitatea, neutropenia, trombocitopenia.

La 7 (36,8%) pacienți, preponderent cu forma neurologică tremurătoare, a fost observată o dinamică clinică pozitivă de la începutul tratamentului, exprimată prin micșorarea semnelor neurologice (rezultatul este pozitiv).

Din lotul II de studiu, la 2 (10,5%) pacienți preparatul a fost suspendat din cauza apariției efectelor adverse severe.

La 4 (80%) pacienți din lotul III de studiu efectul clinic pozitiv a survenit după înrăutățirea inițială a manifestărilor clinice neurologice. Din lotul III de studiu, la 1(20%) pacient preparatul a fost suspendat din cauza apariției efectelor adverse severe.

Efectul clinic benefic al D-penicilaminei la bolnavii cu BW a fost înregistrat în toate 3 loturi de pacienți, în afară de 4 (14%) pacienți, la care preparatul a fost suspendat de la începutul tratamentului și cei 8 (28%) pacienți cu înrăutățirea manifestărilor neurologice și apariția efectelor adverse de la începutul tratamentului. La pacienții din lotul I de studiu efectele adverse severe nu au fost întâlnite, totodată funcțiile ficatului la pacienții cu ascită, bilirubina înaltă, ALT și AST crescute, concentrația albuminică joasă, timpul protrombincic prelungit ș.a. au fost cu ameliorare evidentă.

În cazul pacienților cu forma neurologică a bolii (lotul II de studiu), la aproximativ 50% din ei la administrarea preparatului s-a observat înrăutățirea stării generale și a manifestărilor neurologice cu apariția efectelor adverse precoce. Efectul clinic pozitiv a survenit după aproximativ 6-10 săptămâni de la inițierea tratamentului.

Rezultate de laborator au fost sistematizate în următorul grafic centralizator (fig.1).

Datele obținute demonstrează:

-Cantitatea de ceruloplasmă exprimată în mg% este mult sub nivelul normal.

-Cantitatea de cupru eliminat prin urină este doar la 2 examinări la limita superioară a normalului.

-Valorile cupremiei sunt în medie sub 40% din valoarea normală minimă, adică această cantitate de cupru în sânge se găsește mult sub nivelul normalului.

În următorii ani schimbări evidente pe parcursul tratamentului nu au fost detectate. Caracterul schimbărilor este neomogen și probabil este legat de diferită expresia mutațiilor transferazei ATP7B în liniile celulare.

Analizând rezultatele investigațiilor clinice și paraclinice efectuate la pacienții în toate 3 loturi de studiu, am constatat că eficacitatea aplicării preparatului D-penicilamină în lotul I de studiu a constituit 80%, în lotul II de studiu - 52,68%, în lotul III de studiu-80%. Riscul apariției reacțiilor adverse este destul de înalt-27,5%, iar al reacțiilor care impun suspendarea tratamentului cu medicamentul dat-14%.

Concluzii:

1.Cunoscând impactul BW asupra organismului uman, D-penicilamină rămâne standardul de aur în tratamentul acestor pacienți, cu toate că preparatul nomi-

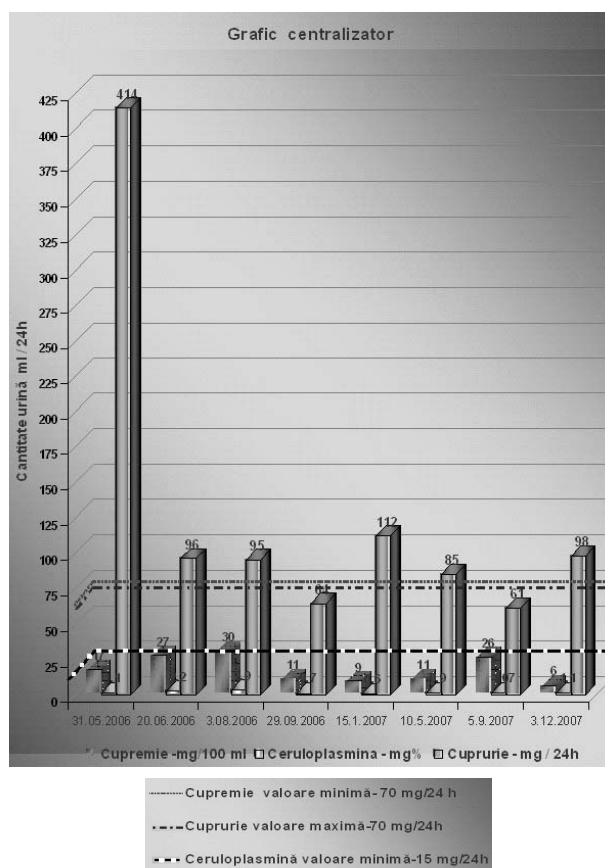


Fig.1 Centralizarea rezultatelor de laborator în primii 2 ani de la inițierea tratamentului.

nalizat are efecte adverse severe în 27.5% de cazuri și la începutul tratamentului se observă înrăutățirea stării pacientului în 50% de cazuri .

2. Este extrem de importantă efectuarea controlului permanent și monitorizarea efectelor clinice și paraclinice ale preparatului cu stoparea imediată a tratamentului în caz de necesitate.

3. Întreruperea sau lipsa tratamentului duce la deces.

4. După terapia adecvată cu D-penicilamină longevitatea și calitatea vieții la pacienții cu BW se îmbunătățește.

5. Expresia și studierea mutațiilor transferazei ATP7B în liniile celulare și corelarea datelor cu formele clinice ale bolii pentru elaborarea strategiilor de corecție medicamentoasă necesită cercetări ulterioare aprofundate.

Bibliografie

1. Cord Langner; Helmut Denk. (2004) //Wilson disease.

2. Gow Pj., Smallwood R.A., Angus P.W., Smith A.L., Wall A.J., Sewell R.B. //(Cut 2000); 46:415-419.

3. Harada M. (2002), // Wilson disease. Med. Electron. Microsc. 35:61-66.

4. Marta M. Deguti, Janine Genschel etc. (2004), //Wilson Disease: Novel Mutations in the ATP7B Gene and Clinical Correlation in Brazilian patients. Human Mutation Mutation in Brief ##698 online.

5. Walshe J.M., Yealand M., //Chelaton Treatment

of neurological Wilson disease. QJM 2004.

6. Walshe JM. //Wilson's disease. New oral therapy. Lancet 1956;i:25-26.

7. Medici V, Trevisan CP, D'Inca R, Barollo M, Zancan L, Fagioli S, et al. //Diagnosis and management of Wilson's disease: results of a single center experience. J Clin Gastroenterol 2006;40:936-941.

8. Brewer G.J., Hedera P., Kluinkj et al., //Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate. Initial therapy in a total of 55 neurologically affected patients and follow-up with zink therapy. Arch Neurol. 2003;60:379-385.

9. Brewer G.J., Dick R.D., Johnson V. et al., // Treatment of Wilson's disease with zink: XV. Longterm follow-up studies. Lab. Clin. Med., 1998.

Наталья Мокану

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА D-ПЕНИЦИЛЛАМИН ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОР- МАХ БОЛЕЗНИ ВИЛЬСОНА

Болезнь Вильсона представляет собой тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся преимущественным поражением печени, головного мозга и других органов которое в случае неправильного лечения или отсутствия такового приводит к тяжелой инвалидизации и смерти больного. В статье представлены результаты лечения препаратом D-пеницилламин при 3-х основных формах заболевания: печеночной, неврологической и смешанной 29 пациентов в течение 5 лет. Результаты оценивались по клиническим и лабораторным (специфическим и неспецифическим) методам исследования. Несмотря на тяжелые побочные реакции и трудности, связанные с токсическим действием препарата и непереносимостью его у 25-35% пациентов в начале лечения, в настоящее время он остается стандартом для улучшения качества и продления жизни таким больным.

Natalia Mocanu

ANALYSIS OF D-PENICILLAMINE TREATMENT IN DIFFERENT CLINICAL FORMS OF WILSON'S DISEASES

Wilson's disease represents a severe hereditary disorder that predominantly affects liver and brain which in case of inefficient treatment or its absence leads to severe disabilities and even might be fatal. There are presented the results of treatment by D-penicillamine at 3 basic forms of disease: hepatic, neurologic and mixed. In total 29 patients have been treated for 5 years. Results were estimated by clinical methods and laboratory (specific and nonspecific) assays. Despite of severe adverse reactions and difficulties legated with toxic action of the medicine and its intolerance in 25-35 % of patients at the initiation of treatment, it still remains the standard for improvement of life quality and its prolongation in these patients.

Recepționat 18.03.09

N.Şavga

FIBROMATIZAREA ARTIFICIALĂ A LIGAMENTELOR - METODĂ MINIINVAZIVĂ DE TRATAMENT CHIRURGICAL A INSTABILITĂȚII ȘI PROFILAXIA DEZVOLTĂRII ÎN PERIOADA POSTOPERATORIE A „SINDROMULUI NIVELULUI LIMITROF”

*Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF „ Nicolae Testemițanu”, laboratorul „Infecții chirurgicale la copii”
(Şef catedră- academician, dr.hab. în med., prof. universitar, Om emerit Eva Gudumac)*

Actualitatea problemei. În ultimul deceniu apar tot mai multe publicații despre intervențiile miniinvasive pe coloana vertebrală [3]. Unul din obiectivele principale urmărite de intervenția chirurgicală minimă este conformarea categoriilor cu care operează “filozofia microchirurgicală”, care consideră printre principiile diriguitoare ale chirurgiei efectuarea unei operații maximal de eficiente cu un traumatism iatrogen minimal. Se elaborează procedee miniinvasive de spondilodeză postero-laterală, transforaminală, intercorporală posterioară și spondilodeză anterioară [7,8]. În cadrul unui amplu studiu de sinteză K. Foley et al. [2] au descris în detaliu tehnologiile operatorii de această categorie, analizând avantajele și deficiențele ce se impun, rezultatele lor aplicative. Probabil că aceste procedee pot substitui perfect tehnicile tradiționale de spondilodeză la pacienții care nu au nevoie de re poziție vertebrală și decompresia canalului spinal. Discuțiile dintre adepții abordului minimalist și cel maximalist mai continuă [5,3]. Operațiile mininvazive au un avantaj indiscutabil – traumatizarea redusă a țesuturilor accesate, dar aceste operații au și clare dezavantaje. Chirurgia minimală asupra structurilor coloanei este imposibilă fără un microscop chirurgical sau fără un endoscop special din instrumentarul chirurgical (bayonet-shaped). Noile tehnologii ce se aplică trebuie să fie cel puțin de valoarea celor cunoscute sau să le depășească efectiv, deoarece aplicarea lor devine irațională, „Intervenția minimală nu trebuie să aibă nimic în comun cu eficiența minimă” - s-au expus la modul figurat V. K. Goel et al. [1]. De altfel, miniinvasive pot fi atât abordul operator, cât și operațiile chirurgicale de bază.

Unul dintre procedeele miniinvasive de elaborare recentă este fibrotizarea artificială a ligamentelor, aplicat în instabilitatea segmentelor vertebrale lombare (metoda «Продан-Стауде») [6]. În urma cercetărilor clinico-experimentale, prin metoda modelării matematice a elementelor finale s-a stabilit că în cazul suprasolicităților de mișcare, țesutul fibrotizat, care posedă mărimi geometrice determinate, poate contraționa unei părți considerabile de solicitare, și astfel contribuie la micșorarea tensiunii în aria discului intervertebral. Acest efect are ca finalitate micșorarea deformării segmentului vertebral.

Aceste principii ne-au ghidat în realizarea procedurii de FAL pentru stabilizarea segmentelor vertebrale și profilaxia „sindromului nivelului limitrof”. De consemnat faptul că tehnica FAL s-a efectuat în premieră pentru intenția de prevenire a „sindromului nivelului limitrof” la copiii cu procese displazice ale regiunii lombare.

Scop. Propoganda și aplicarea în practică a metodei chirurgiei miniinvasive la copii cu procese displazice lombosacrate pentru ameliorarea rezultatelor tratamentului .

Material și metode. Analiza rezultatelor intervențiilor chirurgicale suportate de 19 pacienți cu vârsta cuprinsă între 15 și 17 ani, în perioada anului 2008-2009, cu proces displazic, forma instabilă, ale segmentului vertebral lombo-sacrat. Conform indicațiilor pentru aplicarea chirurgiei miniinvasive de fibrotizare artificială a ligamentelor (FAL), pacienții luați în studiul s-au repartizat în următorul fel: 5 pacienți cu instabilitatea unuia sau a două segmente lombare (până la 4-5 mm); 14 pacienți cu prezența indicilor radiologici ce anunță șansa de dezvoltare a „sindromului nivelului limitrof” în perioada postoperatorie .

Pregătirea preoperatorie a copiilor includea: eliminarea blocadelor funcționale ale articulațiilor vertebrale prin metode de terapie manuală (fig.1), iar postoperator, pacienților li se indica cultura fizică medicală (fig. 2) și fixarea cu corset semirigid pentru o perioadă de 2-3 luni (fig.3).

Metoda se efectua după cum urmează: Pacientul se afla în poziția culcat pe burtă. După aseptizarea dublă a câmpului operator cu soluție de iodonat (sau alt anti-septic) se efectua anestezia ligamentelor interspinale și a zonei paravertebrale a segmentului afectat cu soluție de 0,5% de novocaină.

Cu ajutorul scannerului ultrasonor se determinau apofizele spinoase și ligamentul interarticular dintre ele. În zonele laterale din dreapta și stânga se introducea acul la baza apofizelor transversale în locul intersecției cu apofiza spinoasă (locul de aflare a ramurii mediale a ramului posterior al nervului spinal), se introduceau acele cu acoperire izolatorie (excepție 3 mm la vârful acului). Adâncimea introducerii se determină după senzația de sprijin în țesutul osos – baza apofizei transverse (fig.4).



Fig 1. Eliminarea blocadelor funcționale ale articulațiilor vertebrale prin metode de terapie manuală

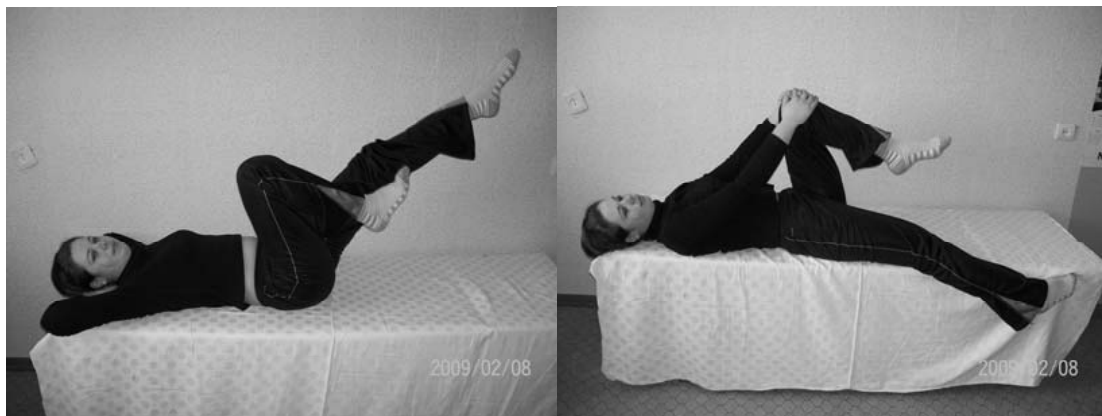


Fig.2. Cultura fizică medicală postoperatorie.



Fig.3. Fixarea cu corset semirigid pentru o perioadă de 2-3 luni.

Cu ajutorul seringii se introduc 0,2-0,4 mm de aer pentru a obține o mai bună ardere și carbonizare a țesuturilor adiacente nemijlocit vârfului acului, concomitent la canula acului se unește electroidul cuagulator activ pentru 4-6 secunde.

Palpator se determină apofizele spinose 5 și 6. În zonele 2 și 3 (fig. 5; 6; 7) din stânga și din dreapta de la ligamentul interspinos 4, introduceam acul 7, la care se conecta electroidul activ 8, conectat la coagulatorul 3C-500 M". Locul injectării, după efectuarea electrocoagulării se antiseptizează, după ce se aplica pansament cu sol.

30% de dimexid. Electrocoagularea se efectua la puterea curentului de 30-50 Wt timp de 3-5 sec. Acest mecanism asigura obținerea necrotizării țesuturilor ce înconjoară electroidul cu formarea unei necroze în forma X cu cicatrizarea ulterioară.

La 5-7 săptămâni după efectuarea procedurii, sub controlul scannerului ultrasonor cu un detector de convecție cu o amplitudine de la 3,75 la 7,5 MGț se determina caracterul cicatricii în regiunea ligamentului interspinos, care asigura controlul procesului de formare a țesutului cicatrizant (fig.8.).



Fig.4. Introducerea acelor cu acoperire izolatorie (excepție 3 mm la vârful acului).

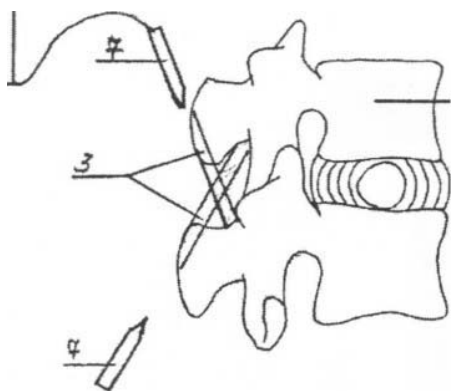


Fig. 5. Schema efectuării metodei FAL. (în plan sagital).

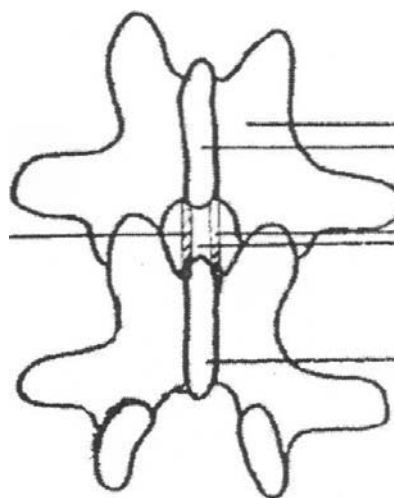


Fig. 6. Schema efectuării metodei FAL. (în plan frontal).

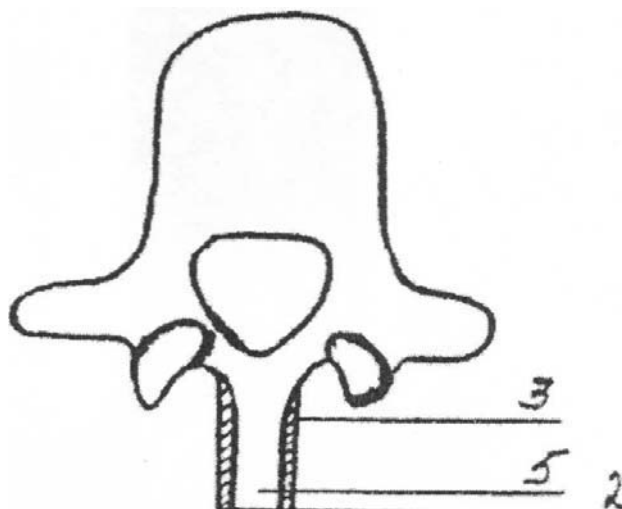


Fig. 7. Schema efectuării metodei FAL (privită de sus).

După intervenție, pacienților li se aplica corsetul hip-sat pentru o perioadă de 2-4 luni. Peste 3; 6 și 12 luni se efectua investigația de control, inclusiv se efectua spondilografia funcțională.

Rezultate și discuții: Investigația ultrasonografică a mărimii și densității țesutului tumoral fibros format a demonstrat că peste 3 luni după efectuarea FAL, blocul țesutului fibros este dens, compact mulează apofizele

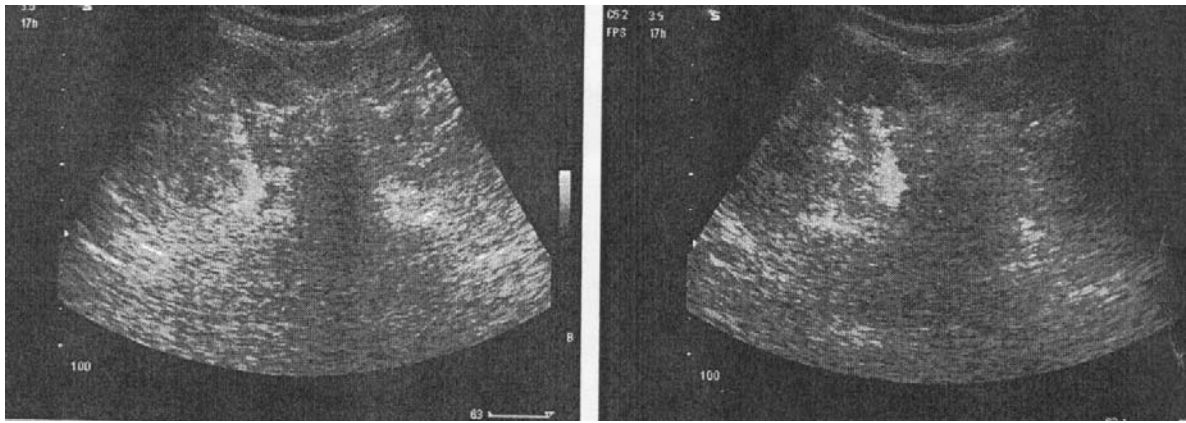


Fig. 8. Controlul ultrasonor de depistare a electrodului-ac în țesuturile paraspinoase
a) în proiecție orizontală; b) în proiecție sagitală.

spinoase, având o suprafață în secțiunea transversală de 2 cm. (fig.9.)

Investigația radiometrică (fig.10) a cinematiei segmentelor lombare după spondilogramele funcționale până și după efectuarea FAL a arătat că fibrotizarea artificială a ligamentelor complexului static posterior duce la micșorarea volumului mobilității unghiulare (dg) în segmentul L₄-L₅ până la 7,3, adică cu 58,5%, iar în seg-

mentul L₅-S₁ – până la 6,7 sau cu 47,2%, diferență statistic concludentă (p<0,05).

Gradul instabilității (dX) în segmentul L₄-L₅ s-a micșorat de la 3,6 mm la 2,2 mm (cu 61,1%) (p<0,05), iar în segmentul L₅-S₁ – de la 2,7 la 1,3 mm (cu 51,9%) (p<0,05). Indicele discului intervertebral (Id) în segmentul L₄-L₅ și L₅-S₁ n-a suferit schimbări statistice concludente.

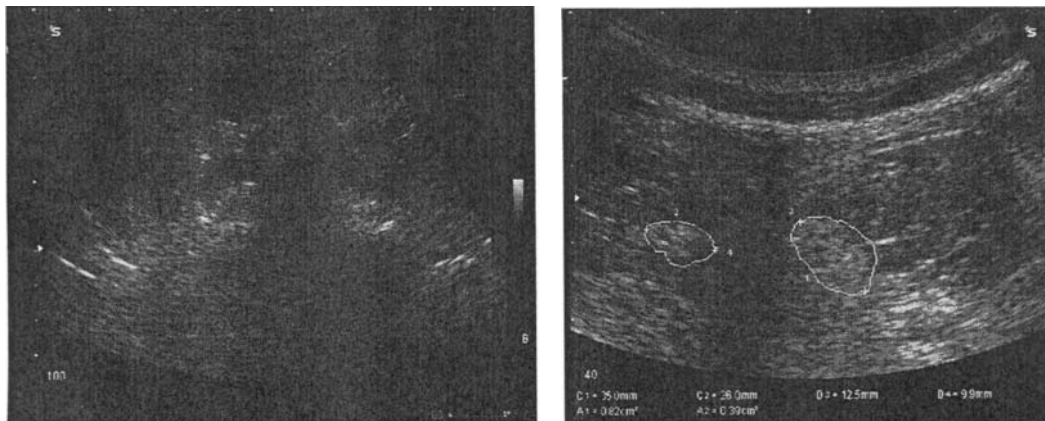
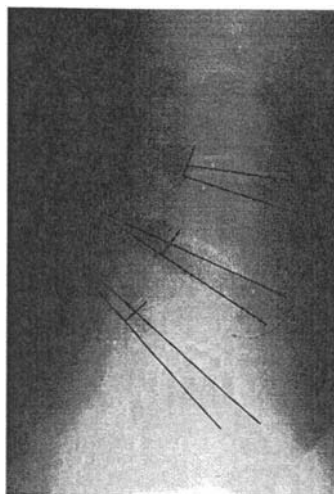
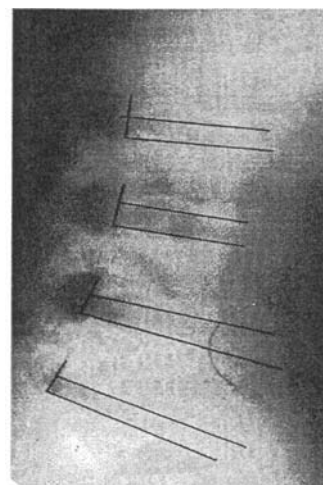
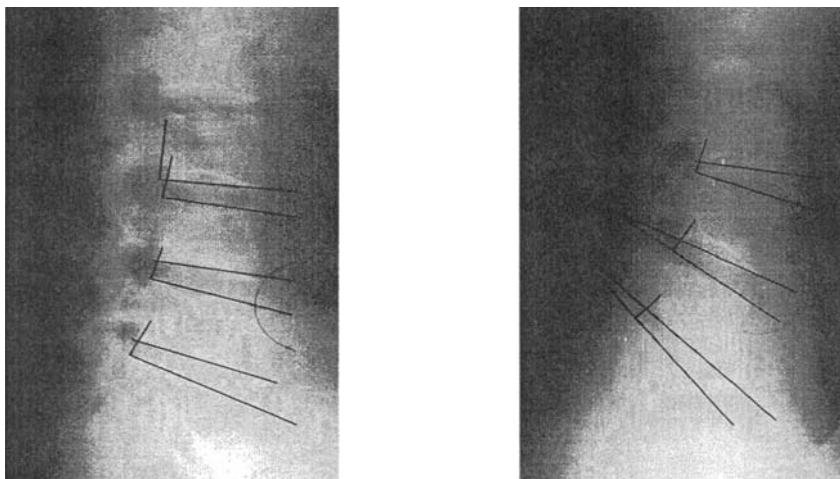


Fig. 9. Imaginea ultrasonoră a zonei ligamentului interspinos la pacientul P.



a) până la efectuarea FAL





b) după FAL

Fig. 10. Spondilogrammele funcționale ale pacientului P.
 până la FAL: $dg4=22^\circ$; $dg5=15^\circ$; $dX4=5\text{ mm}$; $dX5=3\text{ mm}$;
 la un interval de 3 luni după FAL: $dg4=12^\circ$; $dg5=12^\circ$; $dX4=2\text{ mm}$; $dX5=1\text{ mm}$.

Analizei dinamice au fost supuși 3 pacienți cu procese displazice ale regiunii lumbo-sacrate a coloanei vertebrale, cărora li s-a efectuat, în diferite perioade, intervenții de stabilizare transpediculară a segmentelor afectate. Postoperatoriu, clinica se manifesta prin dureri ale coloanei vertebrale în regiunea limitrofa superioară nivelului stabilizării.

S-a recurs la intervenția repetată, în timpul căreia s-a efectuat fibromatizarea artificială a ligamentelor (metoda «Продан-Стауде»), ceea ce a dus la suprimarea greutății segmentului limitrof și stabilizarea lui (fig.11). Rezultatul intervenției repetate a fost regresarea sindromului algic.



Fig.11. Fibromatizarea artificială a ligamentelor în timpul intervenției chirurgicale.

Luând în considerare experiența cu rezultate pozitive a intervențiilor efectuate pentru suprimarea suprasolicității segmentului limitrof, ulterior, la 11 pacienți, fibromatizarea artificială a ligamentelor (metoda «Продан-Стауде») a fost efectuată concomitent cu stabilizarea transpediculară a segmentelor afectate, în scopul profilaxiei „sindromului nivelului limitrof”.

Concluzie.

Fibromatizarea artificială a ligamentelor mărește esențial eficacitatea tratamentului instabilității și este un

factor profilactic în dezvoltarea „sindromului nivelului limitrof”. Este o metodă miniinvasivă, poate fi efectuată la nivel de ambulatoriu, exclude riscul intervenției chirurgicale și nu necesită multe surse și timp.

Bibliografie

1. Goel V. K. In: Presented at the 38 Annual Meeting Orthop. Res. Soc. Washington, 1992. p.17-20
2. Foley K.T., Gupta S.K., Neurosurg J. Percutaneous pedicle screw fixation of the lumbar spine: pre-

liminary clinical results. Eur.: Spine J., 2002, nr. 97(1), p. 7–12.

3. Кузьминов К.О. Современное состояние методов неинвазивной диагностики в медицине. В: Ангиодоп-2001: Тезисы докладов VIII Междунар. конф. Сочи, 2001. с. 27-28.

4. Лелявин В.Н., Замулин Ю.А. Современные минимальноинвазивные технологии В: Материалы 6-го междунар. симпозиума . Санкт - Петербург, 2001. с. 320.

5. Саак Л.Д. Малоинвазивная хирургия при остеохондрозе позвоночника: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Новосибирск, 2000.

6. Стауде В.А. Артіфіціальна фібротизація зв'язок поперекових хребцевих сегменті: Автореф. дис. канд. мед. наук. Харьков, 2005. 20 с.

7. Хвисюк Н.И. Нестабильность поясничного отдела позвоночника: Автореф. дис. докт. мед. наук. Киев, 1977.

8. Хирургия позвоночника- полный спектр. В: Материалы научной конференции посвященной 40-летию отделения патологии позвоночника. Москва, 2007. 367 с.

Н. Шавга

АРТЕФИЦИАЛЬНАЯ ФИБРОТИЗАЦИЯ СВЯЗОК - МАЛОИНВАЗИВНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ НЕСТАБИЛЬНОСТИ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ «СИНДРОМА СМЕЖНОГО УРОВНЯ»

В результате экспериментальных и клинических исследований методом математического моделирования конечных элементов установлено что при сдвиговых

нагрузках фибротизированная ткань, имеющая определённые геометрические размеры, может противодействовать значительной части нагрузок, а также способствует снижению напряжений в зоне межпозвоночного диска, что, в конечном итоге, уменьшает деформируемость позвоночного сегмента. Эти принципы легли в основу использования метода АФС в лечении нестабильности позвоночных сегментов и профилактики синдрома «смежного уровня». Для лечения и профилактики синдрома «смежного уровня» метод артефициальной фибротизации связок использовался впервые.

N. Shavga

ARTIFICIAL FIBRODIZATION LIGAMENTS – A LOW- INVASIVE SURGICAL METHOD OF INSTABILITY TREATMENT AND POSTOPERATIVE PREVENTIVE OF “SYNDROME OF ADJACENT LEVEL”

As a result experimental and clinical researches by a method mathematical modeling of final elements is installed that at shift loading fibrization tissue, having certain geometric size, can counteract a considerable part of loadings, and also promotes tension decrease in intervertebral disks zone, that , finally, reduces deformability vertebral segment. These principles become in base of use a method AFC in instability vertebral segments treatment and preventive syndrome “adjacent level”. For treatment and preventive of syndrome “adjacent level” the method artificial fibrodization ligaments was used for the first time.

Recepționat 5.04.09

© Angela Parii

Angela Parii

UNELE ASPECTE ALE STRESULUI OXIDATIV ÎN REPRODUCEREA ASISTATĂ
Centrul Național de Sănătate a Reproduserii și Genetică Medicală

Introducere. În patogenia stărilor fiziologice și patologice un rol aparte îl deține starea celulară și intracelulară a membranelor biologice ale macroorganismului. Printre factorii, capabili de a modifica funcționarea normală a membranelor biologice o atenție deosebită se atribuie speciilor reactive ale oxigenului (SPO) și ale azotului (SRN). Aceștea induc lipoperoxidarea, prin care se distrug structurile lipidice membranare, producând un transport dezechilibrat de ioni, de asemenea un transport

dezechilibrat de electroni pentru fosforilarea oxidativă din mitocondrii și creșterea permeabilității lizozomale pentru enzimele hidrolitice, oxidează grupările sulfhidrilice ale proteinelor, depolimerizează glucidele și degradează dezoxiribonucleotidele, contribuie la creșterea permeabilității membranelor biologice [1, 2].

În ultimii ani s-a demonstrat elocvent că activizarea oxidării peroxidice a lipidelor se implică cu rol important în lezarea membranelor biologice. Implicarea radicalilor

liberi ai oxigenului, proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor (POL) și a sistemului antioxidant în mecanismele patologice ale apariției și dezvoltării bolilor a fost atestată într-un șir de studii de ultimă oră [1, 3].

Cele menționate certifică necesitatea studierii proceselor de oxidare peroxidică a lipidelor (POL) și a sistemului antioxidant în lichidul folicular în reproducerea asistată, în special, elucidării problemei dacă au loc modificări ale activității proceselor peroxidice și ale nivelului de protecție antioxidantă în funcție de vârsta pacienților.

Scopul studiului a fost evaluarea modificărilor indicilor peroxidării lipidelor și sistemului de protecție antioxidantă în lichidul folicular în reproducerea asistată la pacienți în raport de vârstă.

Material și metode. Cercetările clinice au fost efectuate în cadrul Centrului Național de Sănătate a Reproducerii și Genetică Medicală. Au fost cercetați indicii de bază ai proceselor de peroxidare lipidică (POL) și ai sistemului antioxidant în lichidul folicular la 53 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 30 și 40 ani și care au fost divizate în 2 grupuri: cu vârsta sub 35 ani (27 pacienți) și peste 35 ani (26 pacienți).

În lichidul folicular a fost apreciată intensitatea oxidării peroxidice a lipidelor prin determinarea produșilor inițiali ai oxidării peroxidice a lipidelor – hidroperoxidizilor lipidici (HPL), conjugatelor cetodienice (CD) și compușilor carbonilici (CC) de tipul bazelor Schiff, a activității antioxidante totale, precum și a dialdehidei malonice (DAM). Produsele de oxidare a lipidelor (POL), în special, cele care conțin grupele carbonilice, pot inter-

acționa cu aminogrupurile diferitor substanțe (fosfolipide, aminoacizi, proteine etc.), formând compuși de tipul bazelor Schiff. Ultima grupă de substanțe constituie baza lipofuscinelor (ceroidului), care sunt markerii nemetabolizanți ai proceselor distrofice ale celulelor.

Dozarea produșilor inițiali ai oxidării peroxidice a lipidelor - HPL, CD și CC - s-a efectuat prin procedeul descris de Львовская Е.И. et al. [5]. Concentrația lor a fost exprimată în unități convenționale la 1 ml ser sanguin. DAM s-a dozat prin reacția clasică cu acid tiobarbituric [4], iar nivelul produsului final al nitritului nitric (NO) a fost estimat prin procedeul elaborat de Метельская В.А., Гуманова Н.Г. 2005 [6].

Activitatea prooxidantă totală (AOT) și activitatea antioxidantă totală (AAT) au fost evaluate conform procedurii descrise de Галактионова Л.П. et al. [4].

Rezultatele obținute au fost prelucrate statistic conform criteriului t-Student și criteriului neparametric Mann-Whitney (U) (Statistica 6,0, Stat Soft Inc., 2002).

Rezultate și discuții. Rezultatele de evaluare a produselor peroxidării lipidice și ale sistemului antioxidant în lichidul folicular sunt prezentate în tabelele 1 și 2.

După cum reiese din tabelul 1, în lichidul folicular la pacienții practic sănătoși nu au fost depistate modificări statistice concludente ale concentrației HDL, CD și CC în funcție de vârstă. Vom menționa totuși tendința slabă de creștere a hidroperoxidizilor lipidici la pacienții cu vârsta peste 35 ani, cu 11%, pe când concentrația conjugatelor cetodienice s-a redus neconcludent cu 11%, în comparație cu pacienții mai tineri de 35 ani.

Tabelul 1

Nivelul proceselor de peroxidare a lipidelor în lichidul folicular la pacienți în funcție de vârstă

Grupuri studiate	HPL	CD	CC	DAM, ; mol/l	Metaboliții NO, ; mol/l
Vârsta sub 35 ani	0,441±0,028 (100 %)	0,376±0,029 (100 %)	0,291±0,029 (100 %)	8,09±0,48 (100 %)	41,94±2,24 (100 %)
Peste 35 ani	0,488±0,042 (111 %)	0,335±0,031 (89 %)	0,294±0,060 (101 %)	7,48±0,45 (93 %)	39,12±1,88 (93 %)

Notă: HPL- hidroperoxizi lipidici; CD - conjugate cetodienice; CC - compuși carbonilici (CC) de tipul bazelor Schiff; DAM- dialdehidă malonică; NO – oxid nitric. *- veridicitatea în comparație cu vârsta de până la 35 ani (p<0,05).

Valorile produsului final al proceselor de peroxidare lipidică - dialdehida malonică (DAM) și nivelul metaboliților oxidului nitric (NO) în lichidul folicular la pacienții cu vârsta peste 35 ani s-au redus nesemnificativ (p>0,5) față de pacienții mai tineri de 35 ani cu 7%, pe când activitatea prooxidantă totală (AOT) s-a majorat veridic cu 73% (p<0,05).

Rezultatele cercetărilor efectuate de noi au arătat că în ambele grupuri de pacienți nu existau modificări statistice concludente ale activității antioxidante totale în funcție de vârsta lor. Totodată, era prezentă o creștere veridică a nivelului de histidină și dipeptide histidinice în lichidul folicular la pacienții cu vârsta peste 35 ani (tab. 2).

Tabelul 2

Activitatea antioxidantă totală (AAT) și conținutul histidinei și dipeptidelor histidinice în lichidul folicular la pacienți în funcție de vârstă

Grupurile studiate	AOT	AAT	Histidina și dipeptidele histidinice
Vârsta sub 35 ani	40,9±1,59 (100 %)	41,09±1,38 (100 %)	106,1±6,78 (100 %)
Peste 35 ani	70,85±1,24 (173 %)	40,88±1,59 (99 %)	132,8±7,37* (125 %)

Notă: AOT- activitatea prooxidantă totală; AAT - activitatea antioxidantă totală

*- veridicitatea în comparație cu vârsta sub la 35 ani (p<0,05).

Aceste rezultate denotă faptul că la pacientele luate în studiu în lichidul folicular odată cu înaintarea în vârstă are loc creșterea potențialului prooxidant, fapt ce ar putea fi atribuit unui dezechilibru în producerea unor substanțe antioxidante. În condițiile formării în exces a produselor POL, antioxidanții cu efect de epurare („scavenger”), prezenți în lichidul folicular nu mai fac față acestei cantități excesive și apare o incapacitate de anihilare a lor. Excesul de RL, astfel apărut, poate prezenta toxicitate, atât prin efect lezional direct cât și indirect, prin activarea unor mediatori inflamatori și/sau alte mecanisme [1,2]. În aceste condiții creșterea conținutului de histidină și dipeptide histidinice în lichidul folicular la pacientele cu vârsta peste 35 ani poate fi privită ca o reacție de adaptare și compensare orientată spre reducerea dezechilibrului și mărirea eficienței sistemului antioxidant.

Făcând bilanțul celor expuse mai sus, putem conchide că la pacientele de diferită vârstă au loc modificări neunivoce ale proceselor de peroxidare a lipidelor și activității sistemului antioxidant. Astfel, la pacientele cu vârsta sub 35 ani nu au fost depistate modificări statistice concludente ale proceselor de generare a formelor reactive ale oxigenului și azotului, precum și ale sistemului de apărare contra efectelor nocive ale peroxidizilor.

La pacientele cu vârsta peste 35 ani există un dezechilibru între sistemele generatoare de radicali liberi, pe de o parte, și sistemele protectoare antioxidante pe de altă parte, fapt ce se manifestă prin creșterea activității prooxidante totale. Majorarea conținutului histidinei și dipeptidelor histidinice în acest caz poate fi privită ca o reacție de compensare și adaptare menită să reducă intensitatea stresului oxidativ.

Concluzii.

1. La pacientele cu vârsta sub 35 ani nu au fost depistate modificări statistice concludente ale proceselor de generare a formelor reactive ale oxigenului și azotului, precum și ale sistemului de apărare contra efectelor nocive ale peroxidizilor.

2. La pacientele cu vârsta peste 35 ani are loc creșterea concomitentă a activității prooxidante totale și a concentrației histidinei și dipeptidelor histidinice, fapt ce contribuie la reducerea intensității stresului oxidativ în lichidul folicular și care poate fi privită ca o reacție de compensare și adaptare orientată spre reducerea dezechilibrului și mărirea eficienței sistemului antioxidant.

3. Nu au fost depistate niciun fel de modificări ale activității antioxidante totale la pacientele de diferită vârstă - până la și după 35 ani, pe când conținutul de histidină și dipeptide histidinice crește semnificativ după 35 ani.

Bibliografie

1. **Doru D.** Stresul oxidativ în bolile interne. Cluj-Napoca, ed. Casa Cărții de Știință. 2000:500 p.

2. **Olinescu R.** Radicalii liberi în fiziopatologia umană. București, ed. Tehnică. 1994. 215 p.

3. **Chapple, I.L.** Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *Clin Periodontol*, 1997, vol. 24, no.5, p. 287-296.

4. **Галактионова Л.П., Молчанов А.В., Ельничанинова С.А., Варшавский Б.Я.** Состояние перекисного окисления липидов у больных с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. // Клин.лабор.диагностика. 1998. №6, С. 10-14.

5. **Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шемяков С.Е., Лифшиц Р.И.** Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов. // Вопр.мед.химии. 1991. №4. С.92-93.

6. **Метельская В.А., Гуманова Н.Г.** Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови. / Клин.лабор.д-ка. 2005, №6, с.15-18.

А.Парий

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА В РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЯХ

Произведено исследование, целью которого послужило определение влияния процессов перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы в фолликулярной жидкости в программе ЭКО (FIV) у женщин моложе и старше 35 лет.

Результаты биохимических исследований указывают на отсутствие каких-либо нарушений процессов образования реактивных форм кислорода и азота у женщин младше 35 лет. У женщин старше 35 лет обследования показали рост проокислительных процессов, именно, рост концентрации гистидина и гистидиновых дипептидов, как компенсаторная реакция адаптации, направленная на снижение оксидативного стресса в фолликулярной жидкости.

А. Parii

ASPECTS OF OXIDATIVE STRESS IN THE ASSISTED REPRODUCTION

A study which had as purpose to appreciate influence of superoxidation of lipids processes and antioxidation system in the follicular liquid in IVF program of women groups younger and older than 35 years has been carried out.

The results of biochemical studies show absence of any irregularities of oxygen and nitrogen formation processes in the cases of women younger than 35 years. In the cases of women older than 35 years the studies have indicated an increase of preoxidation process, exactly, the increase of concentration of histidine and histidine's dipeptides as a compensational reaction of adaptation directed at the decrease of oxidation stress in the follicular liquid.

Receptionat 24.10.09

Ninel Revenco, Angela Drușcă
ROLUL MALONDIALDEHIDEI ÎN PATOGENIA ARTRITEI JUVENILE IDIOPATICE

USMF „Nicolae Testemițanu”, catedra Pediatrie nr.1

Șef catedră – profesor universitar Marc Rudi

Introducere. Procesele inflamatorii cronice determină stres oxidativ și peroxidarea lipidelor, generând astfel radicali liberi ai oxigenului (RLO) în exces, specii reactive de azot (RLN), precum și aldehida reactivă. Persistența stresului oxidativ și excesul de peroxidare a lipidelor induc procesele inflamatorii într-un proces autopetruant. Împreună cu dereglarea homeostaziei celulare, modificările care rezultă acționează ca o forță de conducere în inflamații cronice. Astfel, nivelele de acid dezoxiribonucleic (ADN) modificat cauzat de RLO, RLN și produsele finite ale peroxidării, sunt biomarkeri în stresul oxidativ [1].

Malondialdehida (MDA) este un compus organic cu formula $CH_2(CHO)_2$. Această specie reactivă apare în mod natural și este un marker pentru stresul oxidativ. Malondialdehida există în principal sub formă de enol $CH_2(CHO)_2 \rightarrow HOCH=CH-CHO$. În solvenți organici, predomină izomerul cis, în timp ce în apă predomină izomerul trans. Malondialdehida este un compus foarte reactiv, care în mod obișnuit nu este observat în formă pură [7].

RLO degradează lipidele polinesaturate, formând malondialdehidă. Acest compus este o aldehydă reactivă și este unul din multele specii reactive electrofile toxice care provoacă stresul celular și produse finite ale peroxidării avansate [4]. Producția acestei aldehide este utilizată ca biomarker pentru a măsura nivelul stresului oxidativ într-un organism [2]. Aldehiddehidrogenaza este în măsură să oxideze malondialdehida. MDA condensează cu doi echivalenți de acid tiobarbituric pentru a da un derivat fluorescent de culoare roșie, care poate fi determinat spectrofotometric [7].

MDA este reactivă și cu potențial mutagen. MDA poate fi determinată în țesuturi la pacienții cu osteoartrită [8].

Modificarea membranelor celulare de către MDA duce la diminuarea prostaglandinei E2 (PGE2), scăderea afinității pentru receptorul PGE2 și scăderea densității receptorilor. MDA scade fluiditatea membranei celulare [6].

Scopul lucrării. Determinarea nivelului MDA în artrita juvenilă idiopatică (AJI) și aprecierea rolului ei în patogenia AJI.

Material și metode. În studiu au fost incluși 50 co-

pii cu AJI spitalizați consecutiv în secția reumatologie a IMSP ICȘOSM și C în anii 2008 – 2009. Lotul pacienților cu AJI a inclus 20 băieți (40%) și 30 fete (60%) cu vârsta de la 18,0 până la 212,0 luni (media $128,67 \pm 7,9$ luni). Durata maladiei a fost de la 1,0 lună până la 122,0 luni (media $35,36 \pm 4,07$ luni). Diagnosticul de AJI a fost stabilit în conformitate cu clasificția ILAR [7].

MDA a fost apreciată la toți copiii cu AJI. Se consideră că MDA este produsul final al peroxidării lipidice. MDA formează cu acidul tiobarbituric un complex, al cărui intensitate fluorescentă este direct proporțională cu concentrația MDA. Pentru determinarea nivelului MDA au fost folosiți următorii reagenți: 0,67% sol. acid tiobarbituric și 99% sol. acid acetic.

S-a amestecat acid tiobarbituric și acid acetic în raport 1:1. La 0,02 ml ser s-a adăugat 0,5 ml sol. de lucru, în eprubeta de control s-a introdus apă distilată. S-a incubat 60 min la temperatura $100^\circ C$, s-au răcit probele și s-a măsurat fluorescența $\lambda_{exc} = 490 \text{ nm}$, $\lambda_{em} = 520 \text{ nm}$. Calculul s-a efectuat după formula:

$$MDA = \frac{E_o - E_k}{E_c - E_k} \times C_c$$

unde E_o , E_k , E_c – intensitatea fluorescenței experimentale, de control, standarde;

C_c – concentrația soluției standarde de MDA.

Normativele de vârstă ale MDA sunt $12,90 \pm 2,11 \mu\text{M/l}$.

Rezultate și discuții. Analiza copiilor cu AJI în funcție de forma clinică a evidențiat următoarele: forma sistemică a fost depistată la 12 copii (24%), forma poliarticulară – la 19 copii (38%), forma oligoarticulară – la 16 copii (32%), artrita psoriazică – la 1 copil (2%), artrita în asociere cu entezite – la 1 copil (2%), alte artrite – la 1 copil (2%) (tab. 1).

Tabelul 1

Repartiția după formele clinice

Forma clinică	Nr. absolut	%
Sistemică	12	24
Poliarticulară	19	38
Oligoarticulară	16	32
Artrita psoriazică	1	2
Artrita cu entezite	1	2
Alte artrite	1	2

În funcție de gradul de activitate al bolii, s-a notat predominarea gradului II de activitate (68%), urmat de gradul III de activitate al bolii (20%) și gradul I de activitate a constituit 12% (fig. 1).

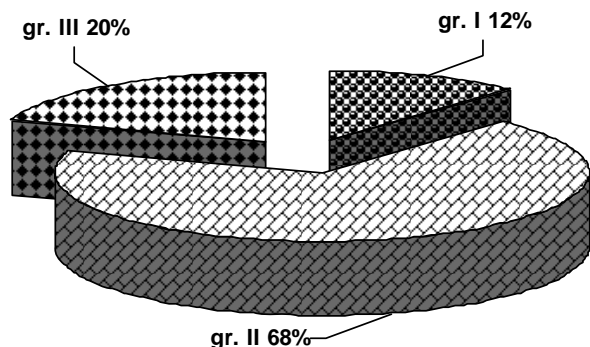


Fig.1 Gradul de activitate al bolii

Studiind stadiul radiologic al bolii, s-a notat mai frecvent gradul II (74%), a urmat stadiul radiologic III (18%), iar stadiul radiologic I a constituit 8% (fig. 2).

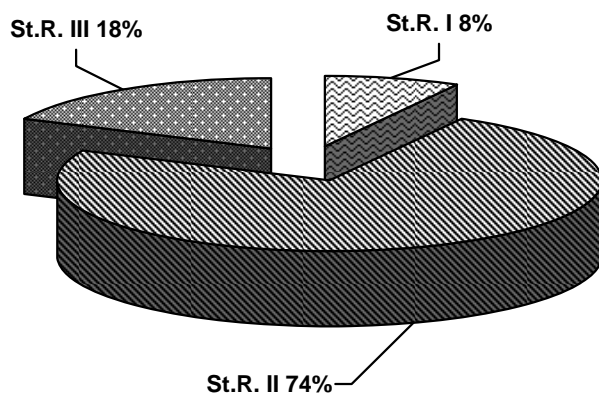


Fig.2 Stadiul radiologic al bolii

În studiul efectuat clasa funcțională II s-a notat în 64%, urmând clasa funcțională III (26%), iar clasa funcțională I – în 10% (fig. 3).

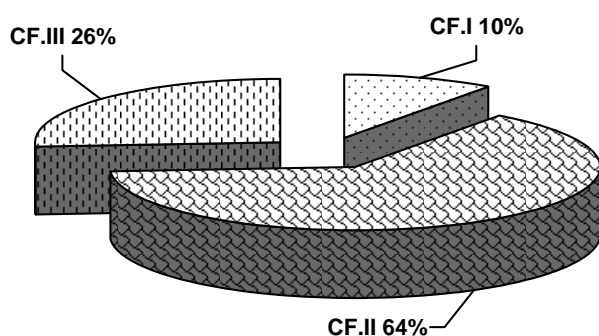


Fig.3 Clasa funcțională a bolii

În funcție de apartenența genderică, s-a constatat că băieții suportă mai frecvent forma sistemică (61,54%) și forma oligoarticulară (57,14%), pe când fetițele – mai frecvent forma poliarticulară (84,21%) (tab. 2).

Tabelul 2

Frecvența formelor clinice ale AJI în funcție de sex

Forma clinică	Băieței	Fetițe	X ²	P
Sistemică	8 (61,54%)	5 (38,46%)	8,75	< 0,05
Poliarticulară	3(15,79%)	16 (84,21%)		
Oligoarticulară	8 (57,14%)	6 (42,86%)		

Nivelul MDA pe grup a constituit în medie 26,92 ± 0,88 μM/l (de la 11,2 până la 42,2 μM/l). În comparație cu valorile normative indicele MDA determinat în studiu a fost semnificativ mai înalt (p < 0,05).

Determinarea valorii MDA în funcție de forma clinică a AJI a arătat că în forma oligoarticulară MDA a fost 24,95±4,36 μM/l, în forma sistemică – 25,60±3,23μM/l, iar în forma poliarticulară a fost mai înaltă – 28,07±2,8 μM/l. Analizând nivelul MDA în funcție de forma evolutivă a AJI , s-au obținut diferențe semnificative în toate formele clinice, cu predominarea în forma poliarticulară (28,07±2,8 μM/l) (p < 0,05) (tab. 3).

Tabelul 3

Valorile MDA în funcție de forma clinică a AJI

	Norma	Forma sistemică (n = 13)	Forma poliarticulară (n = 19)	Forma oligoarticulară (n = 14)
MDA (μM/l)	12,90±2,11	25,60±3,23	28,07±2,8	24,95±4,36
p		< 0,05	< 0,05	< 0,05

Studierea nivelului MDA în funcție de durata bolii a notat că la copiii cu AJI cu durata bolii mai mică de 6 luni MDA a fost în medie de 26,42±1,78 μM/l, pe când la pacienții cu durata bolii mai mare de 6 luni MDA a constituit în medie 26,57±1,02 μM/l (p >0,05). Comparând nivelele MDA în funcție de durata AJI, nu s-au constatat diferențe notabile (tab. 4).

Tabelul 4

Valorile MDA în funcție de durata AJI

	Norma	Durata ≤ 6 luni	Durata > 6 luni
MDA (μM/l)	12,90±2,11	26,42±1,78	26,57±1,02
p		>0,05	>0,05

Malondialdehida este un produs generat de degradarea oxidativă a lipidelor. La pacienții cu inflamație articulară este crescută lipoperoxidarea. Artritele cronice inflamatorii se caracterizează printr-un proces inflamator complex, progresiv și cronic. Există o corelație între daunele oxidării proteinelor, lipidelor și ADN și daunele procesului inflamator.

Valderez Araujo Ramos , Paulo Alberto Ramos și Maria Carmen Dominguez au studiat 64 pacienți cu diagnosticul de AJI spitalizați în secția Reumatologie Pediatrică a Spitalului Vall d'Hebron, Barselona, Spania. Lotul pacienților a fost separat în trei subgrupuri conform formelor clinice: poliarticulară, oligoarticulară și sistemică. A fost studiat nivelul plasmatic al indicilor prooxidanți

(malondialdehida, lipoperoxizi, hidroperoxizi, grupele carbonil ale proteinelor, glutationul) și indicilor antioxidanți (superoxiddismutaza, glutationperoxidaza, glutatioreductaza). Comparând pacienții suferinzi de AJI cu grupul de control, s-au observat concentrații mărite ale produșilor lipoperoxidării, printre care valori crescute ale MDA. În funcție de forma evolutivă, s-a determinat nivelul crescut al MDA în forma sistemică, urmată de forma oligoarticulară, apoi forma poliarticulară. Autorii au observat că în subgrupul pacienților cu forma sistemică, considerată cea mai gravă, nivelul MDA era cel mai ridicat, deoarece în acest subgrup s-a demonstrat un număr mare de recăderi, durata tratamentului scurtă și neadecvată, ceea ce poate justifica prezența unui stres oxidativ de grad înalt [9].

Erhan YILMAZ, Seval YILMAZ, Lokman KARAKURT și Erhan SERYN au studiat nivelul MDA în lichidul sinovial la 30 pacienți cu osteoartrită. Analizând nivelul MDA la pacienții cu osteoartrită și la grupul de control, s-a observat o creștere considerabilă a nivelului MDA în osteoartrită ($p < 0,001$), ceea ce a confirmat datele obținute în 1999 de către Chaturvedi V, Handa R, Rao DN, Wali JP. [3].

Lidiane Isabel Filippin, Rafael Verdelino, Norma Possa Marroni și Ricardo Machado Xavier au studiat 60 pacienți: 30 pacienți cu artrită reumatoidă, 15 pacienți cu osteoartrită și 15 pacienți cu lupus eritematos sistemic, la care au apreciat indicii stresului oxidativ în lichidul sinovial. S-au determinat valori crescute ale MDA în toate cele trei subgrupuri de pacienți [5].

Analizând studiul nostru, am obținut nivele MDA crescute în toate formele clinice ale AJI, dar cu predominarea în forma poliarticulară.

Concluzie:

1. Determinarea nivelului de MDA în AJI este de mare importanță, ea fiind biomarkerul stresului oxidativ, care se dezvoltă în inflamații cronice.

2. La pacienții cu AJI nivelul malondialdehidei (valoarea medie pe grup fiind $26,92 \pm 0,88 \mu\text{M/l}$) a avut valori semnificativ mai înalte comparativ cu normativele (norma – $12,90 \pm 2,11 \mu\text{M/l}$) [$p < 0,05$].

3. Studiarea valorilor MDA în funcție de forma evolutivă a indicat diferențe semnificative în toate formele clinice, cu predominarea în forma poliarticulară ($28,07 \pm 2,8 \mu\text{M/l}$) ($p < 0,05$).

4. Comparând nivelele MDA în funcție de durata AJI, nu s-au constatat diferențe notabile ($p > 0,05$).

Bibliografie

1. **Bartsch H, Nair J.** Chronic inflammation and oxidative stress in the genesis and perpetuation of cancer: role of lipid peroxidation, DNA damage, and repair. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Sep;391(5):499-510. Epub 2006 Aug 15.

2. **Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N** (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic

molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 15 (4): 316–28. doi:10.1016/j.numecd.2005.05.003. PMID 16054557.

3. **Erhan Yilmaz, Seval Yilmaz, Lokman Karakurt, Erhan Seryn** Ortoartrytde nytryk oksyt ve malondyaldehyd duzeylery. *Clinical research* Vol. 15, No.1, (7-11), 2004.

4. **Farmer EE, Davoine C** (2007). Reactive electrophile species. *Curr. Opin. Plant Biol.* 10 (4): 380–6. doi:10.1016/j.pbi.2007.04.019. PMID 17646124.

5. **Lidiane Isabel Filippin, Rafael Verdelino, Norma Possa Marroni, Ricardo Machado Xavier** Redox Influence on the Inflammatory Response in Rheumatoid Arthritis, *rev bras reumatol*, v. 48, n.1, p. 17-24, jan/fev, 2008.

6. **Maltsev A. N., Artsukevich A. N., Buko V. U.** Binding of prostaglandin E_2 with specific receptors in modification of plasmatic membranes of liver with malondialdehyde and 4-hydroxynonenalem. pp. 79–83, 2000

7. **Nair V., C. L. O'Neil, P. G. Wang.** Malondialdehyde. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2008, John Wiley & Sons, New York. doi:10.1002/047084289X.rm013.pub2 Article Online Posting Date: March 14, 2008

8. **Tiku ML, Narla H, Jain M, Galamanchile P.** (2007). Glucosamine prevents in vitro collagen degradation in chondrocytes by inhibiting advanced lipoxidation reactions and protein oxidation. *Arthritis Res. Ther.* 9 (4): R76. doi:10.1186/ar2274. PMID 17686167. PMC: 2206377. <http://arthritis-research.com/content/9/4/R76>.

9. **Valderez Araujo Ramos, Paulo Alberto Ramos, Maria Carmen Dominguez** Role of oxidative stress in the maintenance of inflammation in patients with juvenile rheumatoid arthritis *J. pediatr. (Rio J.)*. 2000; 76(2): 125-132.

Нинель Ревенко, Анжела Друшкэ РОЛЬ МАЛОНДИАЛДЕГИДА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЮВЕНИЛЬНОГО ИДИОПАТИЧЕСКОГО АРТРИТА

В исследовании были включены 50 детей с ювенильным идиопатическим артритом (ЮИА). Длительность заболевания в среднем составляла $128,6 \pm 7,9$ месяцев. Диагноз ЮИА был установлен в соответствии с критериями ILAR 1997. Малондиальдегид (МДА) был определен у всех больных с ЮИА и в среднем составляла $26,92 \pm 0,88 \mu\text{M/l}$, что достоверно превышало нормативы ($p < 0,05$). Не было отмечено достоверной разницы в уровне МДА у детей с ЮИА в зависимости от длительности заболевания. В зависимости от клинической формы, было выявлено достоверное повышение значения МДА во всех клинических формах, однако наиболее высокий уровень МДА был определен у детей с полиартикулярной формой ЮИА. Таким образом повышенный уровень МДА у пациентов с ЮИА можно расценивать как

биомаркер оксидативного стресса при хроническом воспалении.

Ninel Revenco, Angela Drușcă
**THE ROLE OF MALONDIALDEGIDY
IN THE PATHOGENESIS OF JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS**

The study included 50 children with juvenile idiopathic arthritis (AJI). Duration of disease averaged $128,6 \pm 7,9$ months. Diagnosis AJI was installed in accordance with the criteria for ILAR 1997. Malondialdegida(MDA) was determined in all patients with AJI and averaged

$26,92 \pm 0,88 \mu\text{M/l}$, which significantly exceeded the standard ($p < 0,05$). No significant difference was observed in MDA in children with AJI, depending on the duration of illness AJI. Depending on the clinical form, it was revealed a significant increase in the value of MDA in all clinical forms, but the highest level of MDA was determined in children with AJI poliarticular form. Thus elevated levels of MDA in patients with AJI can be regarded as a biomarker for chronic stress oksidativnogo inflammation.

Recepționat 3.08.09

© N.Șavga

N.Șavga

**ALGORITMUL DE SELECTARE A TACTICII CURATIVE ȘI A INTERVENȚIEI CHIRURGICALE OPTIME
PENTRU SOLUȚIONAREA DIFERITOR VARIANTE DE DISPLAZII ALE SEGMENTULUI VERTEBRAL
LOMBOSACRAT LA COPII**

Catedra de Chirurgie Pediatrică a USMF „ Nicolae Testemițanu ”, laboratorul „ Infecții chirurgicale la copii ” (Șef catedră- academician, dr. hab. în med., prof. universitar, Om emerit Eva Gudumac)

Actualitate a temei. Procesele displastice din segmentul lombosacral al coloanei vertebrale primează în structura patologiei ortopedice a vârstei de copil (6,4-8,2%), denotă tendințe de majorare [5, 7] și sunt cauza principală de apariție a sindromului algic în segmentul spinal inferior (*low back pain sindrom*) [1, 2, 4, 6]. Selectarea tratamentului medico-ortopedic și chirurgical, aprecierea volumului optim al intervențiilor, în cazurile afecțiunilor displastice ale structurilor vertebrale la nivelul lombosacrat la copil rămân a fi o problemă încă insuficient elucidată [10]. Procedeele medico-ortopedice și chirurgicale trebuie să fie electiv, bazate pe investigații pre- și intraoperatorii, să precizeze topografia afecțiunii, stadiul lezional etc. Lipsa abordărilor unificate în alegerea metodei ortopedice și chirurgicale de soluționare a proceselor displastice fac imperios necesară căutarea de noi căi pentru a ridica calitatea tratamentului și de a face apel la cele mai performante metode de tratament ortopedic și chirurgical [8, 9, 10].

Scopul lucrării. Ameliorarea rezultatelor tratamentului copiilor cu procese displastice lombo-sacrate, prin elaborarea unui algoritm de tratament medico-ortopedic și chirurgical individualizat.

Material și metode. Analiza rezultatelor intervențiilor chirurgicale la 105 pacienți cu vârstă de la 12 la

17 ani, cu diferite variante de proces displazic al segmentului vertebral lombosacrat, care s-au repartizat în 2 loturi:.

lot I (28 bolnavi) a inclus pacienții cu o formă stabilă a procesului displazic, prezența factorul **compresiv** (hernie, protruzie), ei beneficiind de intervenții decompressive combinate (fig. 1) cu fasetectomie parțială și metalospodilolizează posterioară (fig.2).

Al **II lot** (77 de pacienți), cu proces displazic instabil, s-a subdivizat în 3 subgrupe:

a) Prima a inclus 49 de pacienți cu instabilitate **relativă**, cărora li s-a efectuat fasetectomie parțială, în combinație cu metalospodilolizează posterioară (fig. 2.a).

b) A doua – 17 pacienți cu instabilitate **absolută**, cărora li s-a efectuat reducerea și fixarea deplasării L₅ cu ajutorul sistemelor transpediculare în combinație cu fasetectomie parțială și autospodilolizează posterioară (fig. 2.b.).

c) A treia subgrupă, era formată din 11 pacienți cu instabilitate **dinamică** (deformități scoliotice și cifoscoliotice), la 3 dintre care complicată cu patologia neurologică periferică. Tuturor pacienților li s-a efectuat intervenția de corecție combinată cu spondilolizeza de nivelare (fig.3.). Repartizarea acestor pacienți după indicii clinico-statutari este redată în tabelul 1.

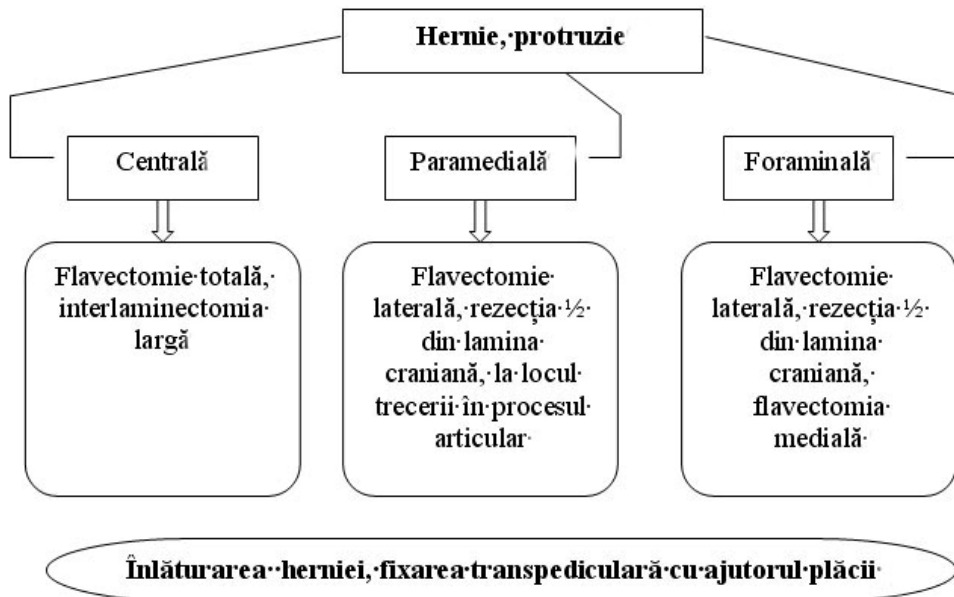


Fig. 1. Algoritm de tratament operator al bolnavilor cu procese displazice ale segmentului lombo-sacrat al coloanei vertebrale în funcție de localizarea herniei.



a. b.

Fig. 2. Metalospondilodeză posterioară cu: a.) plăci metalice; b.) sistem transpedicular.

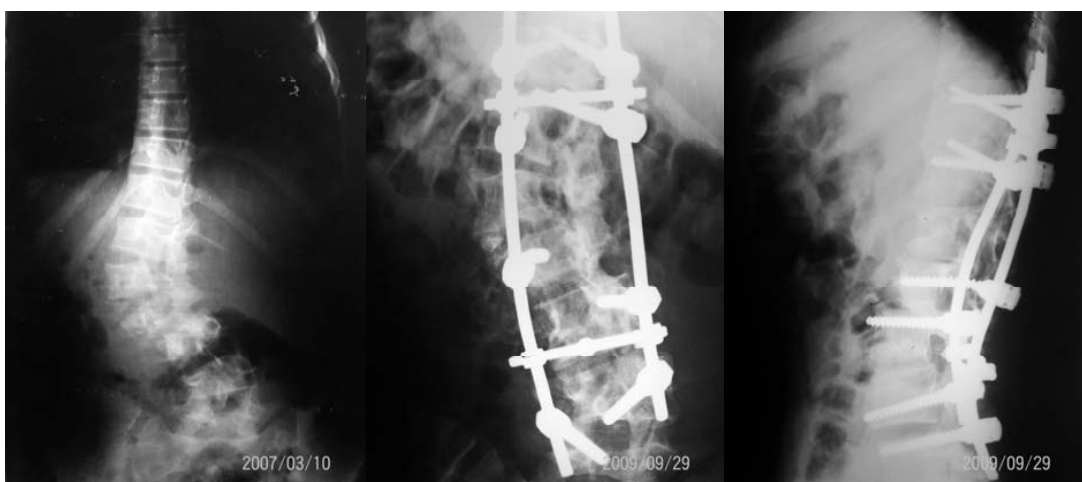


Fig.3. Intervenția de corecție a deformității scoliotice lombare congenitale gr IV (forma de instabilitatea dinamică) combinată cu spondilodeza de nivelare la o pacientă de 16 ani.

Caracteristica generală a copiilor operați cu ADSLCV

Semne	lot I n=28		lot II					
			A (n=49)		B (n=17)		C (n=11)	
	aăc.	%	aăc.	%	aăc.	%	aăc.	%
Sex: baieti fetițe	9	32,1	28	57,1	8	47,1	3	27,3
	19	67,9	21	42,9	9	52,9	8	72,7
Grupuri de vârstă:								
9-12 ani (n=12)	-	-	2	4,1	1	5,9	9	81,8
13-15 ani (n=27)	11		18	36,7	7	41,2	2	18,2
16-18 ani (n=38)	17		29	59,2	9	52,9	-	-
Sindromul algic și calitatea vieții								
SVA	6,6±1,2		4,3±1,2		6,9±1,2		6,8±1,2	
Calitatea vieții	6,9±0,2		7,1±0,3		7,3±0,4		7,2±0,2	

În primul lot intensitatea sindromului algic a fost de $6,6 \pm 1,2$ puncte, față de $4,3 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) în lotul II. În lotul II, subgrupul II sindromul algic nu s-a diferențiat semnificativ ($p > 0,05$) față de lotul I, dar s-a manifestat cu diferențe semnificative față de subgrupul I al lotului II. Evaluarea complexă a rezultatelor tratamentului cu efectuarea spondilografiei și TC s-a apreciat peste 3; 6 și 12 luni postoperator.

Rezultate obținute și discuții. Analiza rezultatelor intervențiilor chirurgicale în cazul proceselor displazice, practica acumulată în diagnosticarea intra- și postoperatorie a celor 105 paci-enți, apoi și rezultatele reabilitării ne-au permis să decidem nu numai indicațiile pentru operație, să alegem diferențiat volumul optim și metoda de tratament chirurgical în funcție de caracterul, sediul, gradul și stadiul procesului displazic, dar și să prognozăm rezultatul intervenției chirurgicale.

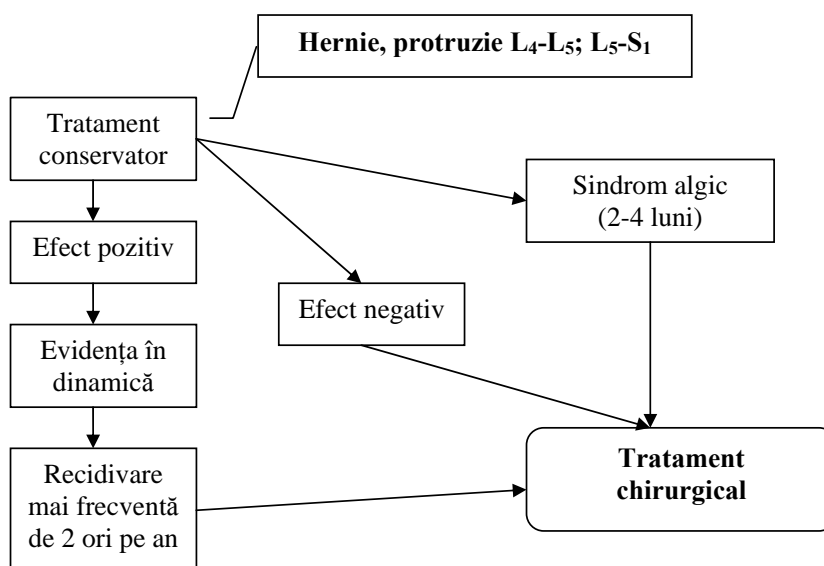


Fig. 4. Algoritm de tratament al bolnavilor cu forma stabilă de proces displazic pe segmentul lombo-sacral al coloanei vertebrale.

Conform tacticii elaborate de noi, alegerea volumului tratamentului chirurgical al bolnavilor cu patologia segmentului lombar al coloanei vertebrale s-a dovedit a fi cu multe trepte, necesitând indicații de acces optim și rezecția aparatului ligamentar al coloanei vertebrale și structurilor osoase (fig.4. – forma stabilă; fig.5. – forma instabilă).

În cazul absenței unor manifestări nervoase ale bolii pacienții au urmat o cură de terapie conservatoare - terapie manuală, „Detensr”-terapie, preparate antihomotoxi-

ce (fig. 6). În caz de sindrom dureros, ce recidivează de minimum 2 ori în an, fără schimbări la nivel sistemului nervos central și calitate satisfăcătoare a vieții și dinamică fizică a pacientului – s-a indicat tratament conservator și evaluare în dinamică. În caz de sindrom dureros moderat, până la două recidive în an fără schimbări neurologice și calitate a vieții nesatisfăcătoare și hipomobilitate fizică a pacientului - tratament chirurgical. În cazul sindromului dureros recidivant, precum și în persistența sindromului dureros cu manifestări neurologice pronunțate – tratament operator.

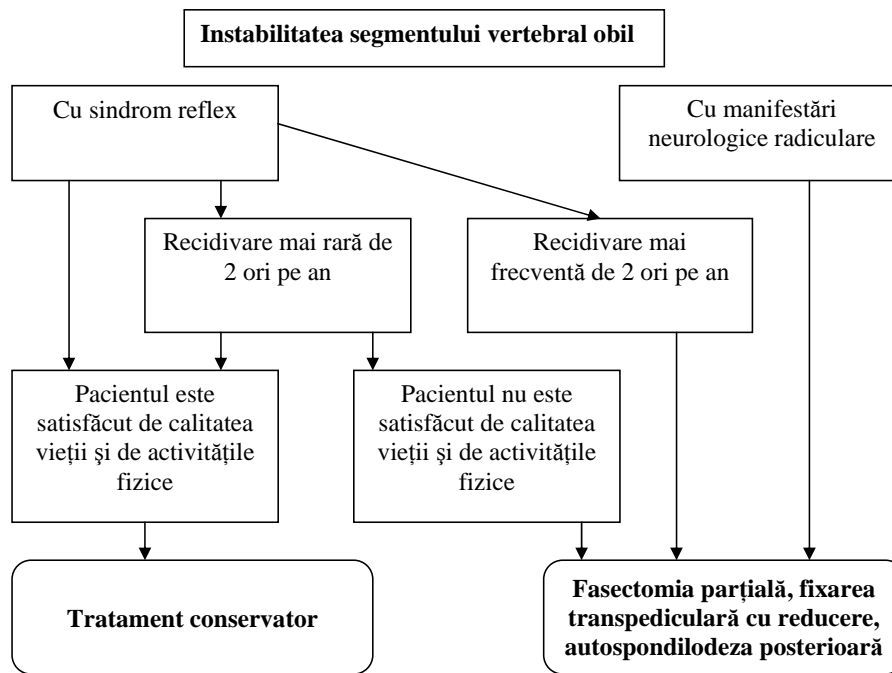


Fig. 5. Algoritmul tratamentului chirurgical al pacienților cu forme instabile mecanice ale proceselor displastice.

Se consideră că tratamentul afecțiunii displastice lombo-sacrate depinde de diagnosticul precoce, care este și un factor determinant al eficienței terapeutice. Rezultatele multor cercetări ne conving că nu există o bază rațională pentru a aștepta două, trei sau mai multe episoade de acutizare a simptomatologiei clinice pentru a

lua decizia tratamentului adecvat. Concepția terapeutică pune pe primul plan tratamentul ortopedic, monitorizat prin examen radiologic la fiecare 6 luni, dar tratamentul afecțiunii displastice lombo-sacrate poate rămâne conservator nu mai mult de 1-2 ani.



Fig.6. Terapie manuală în combinație cu elemente de relaxație postizometrică, „Detensor”- terapie.

Studiul atent al fișelor de observare arată că toți aceștia aveau recidive, ceea ce atestă că tratamentul conservator și cel profilactic, deși a ameliorat starea generală, nu a diminuat modificările anatomo-morfologice și nu a influențat progresarea procesului displazic. Numai tratamentul chirurgical al afecțiunii displazice lombosacrate poate întrerupe evoluția afectului spre insuficiența ireversibilă, astfel că singura posibilitate de a influența pozitiv prognosticul pe termen lung al displaziilor angajate în coloana vertebrală lombară în viitorul apropiat rămâne tratamentul chirurgical.

Am postat la baza algoritmului de alegere a soluției operatorii adecvate principiul prin care să se urmărească atingerea rezultatului maxim posibil în condiția unui minim volum operator.

Acest principiu se poate onora respectând alegerea argumentată a procedurii operator, cu prognozarea stărilor periculoase, în conformitate cu modificările structural-funcționale, care se pot realiza la etapa postoperatorie precoce și îndepărtată.

Succesivitatea de realizare a fiecărui pas de algoritm și conexiunile de sens invers ale acestora sunt determina-

te de starea inițială și prognosticul consecutiv al posibilelor stări de risc – instabilitatea segmentelor vertebrale motorii, spondilartroza, stenozarea canalului vertebral și a canalelor nervilor spinali.

În pașii algoritmului și-au găsit reflectarea aproape toate procedeele chirurgicale ce se aplică în prezent, care au trecut deja proba timpului și s-au prezentat de valoare, unele din acestea fiind perfecționate. Au fost incluse și procedee elaborate de autor, care, în opinia lui, erau cele ce absentau în spectrul noilor viziuni asupra problemei.

Pentru situațiile clinice ce combinau protruzia discului intervertebral cu instabilitatea segmentului vertebral motor (2-4 mm) sau în prognosticul de apariție a acesteia, pe poziția de procedeu chirurgical miniinvaziv am implementat procedeul „fibromatizare artificială a ligamentelor”, care vine să susțină orientarea spre intervențiile minitraumatice în soluționarea afecțiunii displazice lombosacrate a coloanei lombare. Am promovat acest procedeu și în calitate de metodă de profilaxie și tratament al „sindromului nivelului limitrof”, posibil după spondilodeza

posteroară. Pentru tratarea instabilității recurgeam la spondilodeza metalică, completată cu fasetectomie parțială. Pentru a perfecționa intervențiile chirurgicale am elaborat și implementat metode de rezolvare a displaziei discale (brevet de autor MD 3698 din 30.09.08) și metoda de acces transpedicular către disc (brevet de autor MD 3697 din 30.09.08), care se realizează prin formarea prin pedunculul vertebrei subiacente a unui canal în disc (sub unghi de 5-20° în secțiune transversală și 10° în secțiune sagitală cu unghi deschis în sens cranial), prin care se inclavează implantul (alo- sau autotransplant, „cage” din titan), la indicații fiind extrase nucleul pulpos și țesuturile discale. Au fost elaborate și validate dispozitive pentru corecția deformațiilor (fig.7; 8; 9) și pentru fixare (brevet de autor MD 2278 din 31.10.03 și brevet de autor MD 7 din 31.03.09), apoi și metoda de fasetectomie extracranială parțială, tehnologii de denervare a articulațiilor intervertebrale prin secționarea sau electrocoagularea ramurilor posterioare ale nervilor spinali.



Fig.7. Pacientă de 14 ani, cifoscolioză gr.IV, în stare de progresare cu dereglarea funcției de respirație gr.III-IV., sindrom algic.

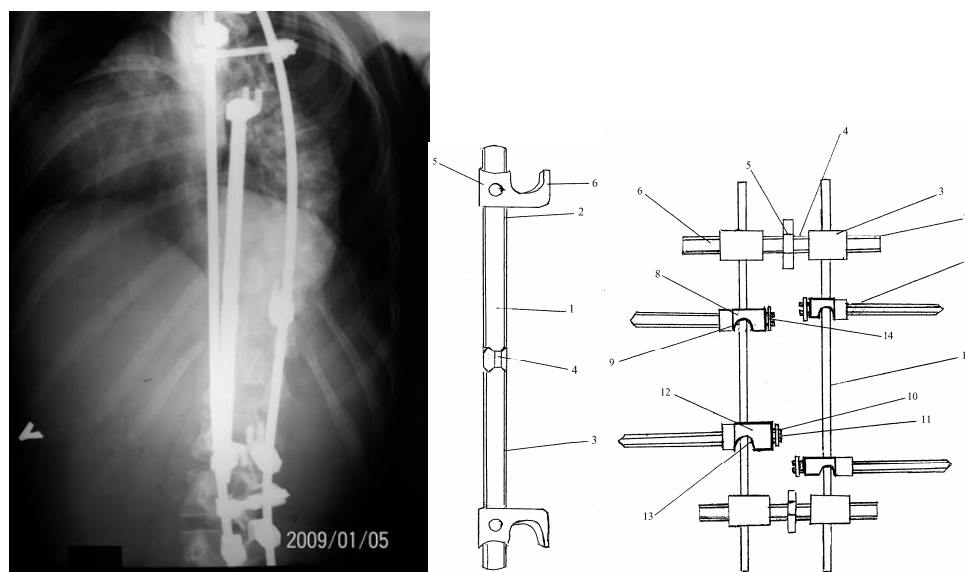


Fig.8. S-au utilizat dispozitive inventate (brevet de autor MD 2278 din 31.10.03 și brevet de autor MD 7 din 31.03.09).



Fig. 9. Aceeași pacientă după tratament chirurgical cu folosirea dispozitivelor inventate.

În toate aceste cazuri tratamentul chirurgical folosit de noi a fost spondilodeza combinată. Practica a relevat următoarele puncte pozitive ale spondilodezei combinate: fixatorul metallic exclude mobilitatea patologică în segmentele instabile, datorită căruia diminuarea sau dispariția sindromului dureros se atinge în primele zile postoperatorii; fixarea coloanei vertebrale cu fixatoare externe metalice asigură condiții optime pentru formarea unui bloc osos și exclude formarea pseudoartoziei; stabilizarea cu fixator metallic previne dezvoltarea instabilității după laminectomie și fasciectomie până la formarea spondilodezei; fixarea stabilă a vertebrelor favorizează activizarea bolnavilor după 5-7 zile de la operație și în așa fel regimul la pat se scurtează considerabil; decada necesitatea imobilizării îndelungate cu corset gipsat (bolnavii în decurs de 2-3 luni poartă corsete ușoare din polivic. Folosirea construcției cu fixare transpediculară a scos în evidență un șir de facilități în comparație cu construcțiile de cârlig și placă: asigură o corecție deplină a deformației; fixarea stabilă previne deplasarea, luxația elementelor de sprijin și epifizioliza; posibilitatea efectuării ei în caz de patologie a arcurilor vertebrale. În perioada postoperatorie am făcut uz de receptura de combatere a sindromului dureros rezidual, elaborat în cadrul clinicii de vertebrologie pediatrică.

Utilizarea procedeelor cunoscute, a celor perfecționate și a noilor procedee de soluționare chirurgicală a afecțiunii displazice din segmentul lombar al coloanei vertebrale în cadrul algoritmului de selecție a procedurii operator a demonstrat că se poate atinge un nivel suficient de rezultat în reabilitarea rapidă a pacienților și reîncadrarea lor într-un regim normal de viață.

În cazul manifestărilor clinice incipiente și morfolo-

gice în procesele displazice volumul intervenției trebuie să fie minim, atunci ca regulă procesele degenerative pronunțate necesită tratament chirurgical mai voluminos. Rezultatele optime ale tratamentului chirurgical al regiunii lombare a coloanei vertebrale pot fi asigurate prin alegerea adecvată a metodei de tratament pentru fiecare pacient individual luând în considerare stadiul și manifestările clinice ale bolii.

Concluzii:

1. Alegerea procedurii chirurgicale de tratament al copiilor cu displazii ale segmentului vertebral lombosacrat a fost strict individuală și se ghida spre anularea conflictului neuro-vertebral, a instabilității, spre corectarea deformațiilor de anatomie funcțională ale canalului spinal și a balanței segmentului lombo-sacrat. Procedecele de soluție operatorie a formelor stabile de proces displazic au rezultat cu efecte curative bune la 81,6% și suficiente la 14,3% din copiii operați. Intervențiile chirurgicale de lichidare a variantelor instabile de proces displazic în segmentul lombosacrat au fost eficiente în 82,9%, suficiente – în 11,3% și au eșuat în cazul a 5,8% de copii.

2. În urma tratamentului chirurgical efectul de ameliorare a calității vieții a fost: de la 12,14±0,2 puncte anteoperatorii - până la 7,08±0,09 puncte în perioada imediat postoperatorie și apoi până la 7,02±0,1 puncte la distanță de evenimentul operator ($p < 0,01$).

3. Aplicarea algoritmilor de tratament chirurgical al proceselor displazice ale coloanei vertebrale permite obținerea efectului de stabilitate în segmentul operat și o reabilitare precoce atât socială cât și funcțională a pacienților.

Bibliografie

1. Adams N., Taylor D.N., Rose M.J. The psychophysiology of low back pain. New York: Churchill Livingstone, 1997.

2. Addison R. In: Int. Symposium of the pain, 7th. Istanbul, 1996. p. 205.

3. Alir M., Green D.W., Patel T.C. In: Curr. Opin. Pediatr., 1999, vol.11, nr. 2. p.70-75.

4. Levin K.H., Covington E.C., Deveraux M.W. Neck and Back Pain. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, num. 19106, p.204.

5. Valkenburg H.A., Valkenburg H.A., Haanen H.C. The epidemiology of low back pain. In: American Acad. Ophthop. Surg, 1996. p. 637-641.

6. Gudumac Eva, Șavga N.Gh., Șavga N. Adolescenți și sindrom dureros lombar. Actualități în acordarea asistenței medicale. (135 ani de activitate a Spitalul Municipal Bălți). 2007. p. 147-50.

7. Șavga N.G., Șavga N. Experiența Centrului Național Științifico-practic de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în tratamentul deformațiilor scoliotice displastice. În: Anale științifice ale Asociației Chirurgilor pediatri universitari din Republica Moldova. Vol.VII. Chișinău, 2006, p.41-46.

8. Стауде В.А. Артіфіціальна фібротизація

зв'язок поперекових хребцевих сегменті: Автореф. дис. канд. мед. наук. Харьков, 2005. 20 с.

9. Форстер П., Кинляйн К. М. Метод Детензор (Detenzor Method). 1994. 56 с.

10. Хирургия позвоночника-полный спектр. В: Материалы научной конференции посвященной 40-летию отделения патологии позвоночника. Москва, 2007. 367 с.

Н. Шавга

АЛГОРИТМ ВЫБОРА ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ И ОПТИМАЛЬНОГО ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ДИСПЛАСТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОЯСНИЧНО-КРЕСТЦОВОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

В основу алгоритма выбора оптимального оперативного вмешательства нами положен принцип достижения максимально возможного результата при минимальном объеме операции. Этот принцип реализуется на базе последовательного выбора вида оперативного пособия, с прогнозом угрожающих состояний, в зависимости от структурно-функциональных изменений. В шагах алгоритма нашли свое место почти все используемые хирургические пособия,

проверенные временем и хорошо себя зарекомендовавшие, некоторые усовершенствованы, а также разработаны новые, на наш взгляд недостающие в спектре нового видения проблемы.

N. Shavga

THE ALGORITHM OF THE CHOICE MEDICAL TACTICS AND OPTIMAL OPERATIVE INTERVENTION AT DIFFERENT VARIANTS OF DISPLASTICAL PROCESS IN LUMBAR – SACRAL PART OF THE SPINE

In a basis of algorithm of a choice of optimum operative intervention we put a principle of greatest possible result achievement at the minimum volume of operation. This principle is realized on the base of consequent choice of the operative allowance type, with forecast threatening conditions, depending on structured-functional changes. In algorithm steps have found its place all used surgical allowances, time-tested and well itself recommended. Some are improved and also developed new allowances, in our opinion they are lacking in a spectrum of new vision this problem.

Recepționat 5.04.09

© Gavril Boian, Veaceslav Boian, Andrei Vahrameev, Violeta Rusu

Gavril Boian, Veaceslav Boian, Andrei Vahrameev, Violeta Rusu

VALOAREA INFORMATIV-DIAGNOSTICĂ A EXAMENULUI MANOMETRIC MULTIMODAL ÎN DIAGNOSTICUL AFECȚIUNILOR NEUROMUSCULARE DISPLASTICE INTESTINALE LA COPIL

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

Introducere. Revuil literaturii de specialitate denotă că trecerea cu vederea la etapa precoce a copiilor cu patologii displastice neuromusculare intestinale, condiționează ulterior dezvoltarea multiplelor complicații cu exod în cronicizarea procesului, invalidizare și chiar deces [1, 3, 6]. Impactul socio-economic cauzat de aceste patologii capătă proporții majore, intrucât diagnosticul și tratamentul lor necesită serioase cheltuieli, atât din bugetul familiar, cât și statal [3]. De menționat, că în pofida cunoștințelor obținute de medicina contemporană în această direcție, multe din aspectele etio-patogenice a bolii nu sunt clar definite și relativ insuficient fundamental studiate [3, 5]. Dezvoltarea tehnologiilor medicale

moderne au oferit noi posibilități ce permit aprofundarea cunoștințelor fenomenului dat, deși până în prezent au rămas fără răspuns un șir de aspecte legate de aceasta problemă.

Statistica actuală relevă că circa 40% din copiii cu disfuncții digestive suferă de leziuni neurodisplastice intestinale izolate; 25% – 30% din pacienții afectați de aganglioneză concomitent sunt purtători a displaziilor neuronale intestinale; 52,8% din copiii cu limita de vârstă 1 zi – 43 de luni cu dereglări intestinale disfuncționale congenitale suferă de leziuni neuronale displastice (DNI), abnormalități structurale a musculaturii netede și țesuturilor interstețiale de suport (dismoze) [2, 4].

O serie de publicații abordează aspectele importanței examenului histomorfologic, citologic (microscopie electronică) și imunohistochimic a biopitelor intestinale în vederea verificării prezenței patologiilor displastice neuro-musculare. Informația obținută vizează afectarea plexurilor neuronale intramurale, sinapselor neuro-musculare și neuro-neuronale, leziunile inervației extramurale, neuronelor ganglionari, celulelor enteroendocrine, țesutului conjunctiv de suport a stratului intermuscular etc [2, 7].

Totodată, la ora actuală, devine o necesitate stringentă evaluarea neurofiziologică a motilității tractului digestiv la diferite nivele cu evidențierea dependenței corelative a datelor examenului neurofiziologic cu cele a testelor histochemic, histomorfologic, citologic etc.

Scoaterea în evidență ale acestor corelații ar putea contribui la perfectarea diagnosticului etiopatogenic și tratamentul medico-chirurgical individual adaptat al dereglărilor neuromusculare displastice intestinale (congenitale și dobândite) la copil, fapt ce ar contribui la profilaxia multiplelor complicații postoperatorii, morbidității și mortalității pediatrice.

Scopul studiului. Evaluarea eficienței informativ-diagnostice a examenului electromanometric în diferențierea cauzală a tulburărilor disfuncționale digestive la copil.

Material și metode. În baza screening-testului clinico-paraclinic general a 250 copii cu dereglări disfuncționale digestive au fost selectați pentru examen neurofiziologic special 150 pacienți, dintre care ulterior 22 copii au fost testați imunohistomorfologic. Evaluarea clinică, imagistica radiologică și un șir de indici diagnostici paraclinici speciali (aprecierea poziției orificiului anal, delatometria, etc.), a contribuit la divizarea pacienților suspecți pentru displazie neuronală intestinală în 3 grupe.

Primul grup includea 59 copii cu dereglări de evacuare intestinală, sindrom algic abdominal, meteorism, la care examenul perineal a scos în evidență patologii organice și disfuncționale asociate cu megarectum și megadolihocolon funcțional (colostază proctogenă).

În cea de a II grupă au fost incluși 61 copii la care examenul perineal a exclus afecțiuni infrarectale (organice și funcționale), iar imagistica radiologică (scintilogramă) releva retard de tranzit intestinal (colostază cologenă).

Grupa a III întrunea 30 de copii la care examenul clinic general și limitrof asociat cu cel radiologic nu ne-a permis obiectivizarea caracterului patologiei în cauză a disfuncției intestinale.

Lotul-martor l-au constituit 25 copii practic sănătoși, ce nu manifestau disfuncții digestive.

Metodele de studiu al acestor pacienți includeau evaluarea clinico-paraclinică generală, imagistica neurofiziologică (electromanometria, electromiografia, electro-neurografia), examenul histomorfologic, histochemic și imunohistochimic.

În cele ce urmează ne vom referi la analiza rezultatelor monitorizării electromanometrice (EMM) a ampulei rectale și canalului anal efectuat la aparatul Dyno Compact Smart (fig.1).



1. Valoarea presiunii bazale a sfincterului anal (mmHg)
2. Valoarea presiunii la contracție activă a sfincterului anal (mmHg)
3. Durata contracției sfincterului anal (sec)
4. Reflexul recto-anal de inhibiție
5. Dinamica actului de defecație
6. Aria sfincterului anal
7. Rata fatigabilității sfincterului anal

Fig. 1 Dyno Compact Smart – aparat de monitorizare funcțională complexă a tractului digestiv. 1- 7 – Indicii activității funcționale a regiunii rectoanale și perineale.

Rezultate și discuții. În tabelul 1 sunt prezentate rezultatele studiului viscoelasticității ampulei rectale și sinergismului rectoanal la defecație, care denotă că indiferent de patologia în cauză (organică sau funcțională), de nivelul localizării procesului patologic (infrarectal, limitrof, la distanță), de caracterul anatomo-fiziologic a bolii, toți copiii cu dereglări disfuncționale digestive dezvoltă megarectum și megadolihocolon secundar. Dilatația și alungirea intestinului terminal este confirmată de volumul majorat al ampulei rectale depistate în timpul ampulometriei care substanțial depășea norma ($P < 0,001$). În toate subgrupele evaluate, indicele rectal (raportul volumului de extindere a ampulei rectale către presiunea de 50 mmHg) prezintă valori evident majorate față de martori ($P < 0,001$). La 66,6 – 72,8 % din copiii examinați se

relevă incapacitatea de expulzie a conținutului ampular. Aceste date confirmă pierderea viscoelasticității și sensibilității ampulei rectale, în deosebi în cazurile când durata bolii depășește perioada de 3 ani. Posibil că aceste dereglări sunt condiționate de o ampulă rectală dis- sau

hiporeflexorie ce-i modifica fiziologia funcționării. Nu se exclude că modificările dis- și hiporeflexorii au la bază afectarea joncțiunilor neuro-musculare limitrofe, fapt care poate fi obiectivat prin examen histochemic, histomorfologic, citologic și imunohistochemic.

Tabelul 1

Indicii viscoelasticității ampulei rectale și sinergismului rectoanal la defecație în grupele de copii cu disfuncțiile digestive.

Copiii luați în studiu n=150	n	Volumul ampulei rectale (ml) M +m	Indicele rectal (unit.) M+m	Expulzia balonului		
				Rapid I- timp (%)	Prolongat II-III-IV timpi (%)	Incapacitate de expulzie (%)
I lot P1	59	368, 0 ± 18,3***	7, 3 ± 0,59***	15,7	11,4	72,8
II lot P2	61	306, 2 ± 17,5***	6,1 ± 0,35***	11,6	21,7	66,6
III lot P3	30	198,1 ± 6,7***	4, 78 ± 2,4	12,8	23, 1	64, 1
IV lot P4	25	158, 9 ± 6,2***	2,95 ± 0,38	52,0	36,0	12,0

*P < 0,05

**P < 0,01

***P < 0,001

O informație diagnostică deosebit de valoroasă a fost obținută la înregistrarea electromanometrică a reflexului recto-anal de inhibiție (RRAI) (tabelul 2, figura 2) din care rezultă că 42,2% din cei examenați manifestau valori normale al RRAI cu amplituda și durata practic adecvată la toate volumele de distenzie intrarectală. Re-

productibilitatea valorilor numerice a fost pozitivă în toate cazurile, ceea ce ne-a permis de a exclude cu certitudine maladia Hirschsprung. Ulterior rezultatele examenului neurofiziologic au fost confruntate cu cele ale examenului histochemic și histomorfologic.

Tabelul 2

Valorile medii ale amplitudinii și duratei RRAI în distenzia ampulei rectale cu diverse volume de aer la copiii cu disfuncțiile digestive.

Grupele de pacienți	n=50	Indicii amplitudinii (mmHg) și duratei (sec.) RRAI la distenzia ampulei rectale										
		n= %	10 ml.		20 ml.		30 ml.		40 ml.		50ml.	
			mmHg	sec	mmHg	sec	mmHg	sec	mmHg	sec	mmHg	sec
RRAI – pozitiv de valori numerice normale P1	42,2	8,9 ± 0,3	10,7 ± 0,4	11,2 ± 0,9	12,7 ± 0,6	13,5 ± 0,4	16,3 ± 0,7	14,2 ± 0,02	19,2 ± 0,04	16,7 ± 0,8	21,7 ± 0,6	
RRAI – pozitiv de valori numerice diminuate P2	32,5	4,2 ± 0,5	2,2 ± 0,6	4,41 ± 0,2	4,5 ± 1,2	5,8 ± 2,1	6,3 ± 2,0	5,9 ± 1,7	7,3 ± 0,9	6,7 ± 1,9	4,8 ± 2,1	
RRAI – pozitiv de valori numerice crescute a amplitudinii pe fondal de hipertenzie anală P3	7,1	14,3 ± 0,4	3,6 ± 0,2	17,8 ± 2,7	8,9 ± 0,7	17,7 ± 1,9	10,2 ± 0,9	19,7 ± 2,3	12,7 ± 1,4	24,9 ± 1,8	14,4 ± 2,3	
RRAI -- negativ P4	18,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Martori P	27	9,7 ± 0,5	11,2 ± 0,6	12,4 ± 0,7	13,2 ± 0,5	13,9 ± 0,2	17,5 ± 0,6	15,8 ± 0,5	20,1 ± 0,7	17,5 ± 0,4	22,9 ± 0,2	

La 32,5% din copiii luați în studiu RRAI era de valori numerice diminuate față de normă, la 7,1% - amplituda RRAI depășea valorile normale, manifestând totodată hipertenzie anală. La 18,5% din acești copii RRAI era negativ ceea ce confirma maladia Hirschsprung.

După cum au arătat rezultatele studiului clinico-paraclic comparativ a datelor examenului electromanometric (EMM) diminuarea veridică a amplitudei (4,2±0,5 mm Hg) și a duratei (2,2±0,6 sec) RRAI față de normă (P<0,001), indică la suport disfuncțional al obstrucției

infrarectale. Preponderent acești copii în antecedente au suportat afecțiuni ischemico-hipoxice și alte traumatisme perinatale a SNC. O parte din ei erau purtători a diferitor patologii neurologice, afecțiuni malformative sacrococigiene și leziuni lombosacrale posttraumatice.

La copiii cu valori numerice esențial crescute al

RRAI ($P < 0,001$) față de normă au fost depistate patologii disfuncționale extradiigestive însoțite de obstrucție infrarectală (sfincter anal extern patologic spasm, contracții paradoxale a ansei puborectale, ampulă rectală hiporeflexorie).

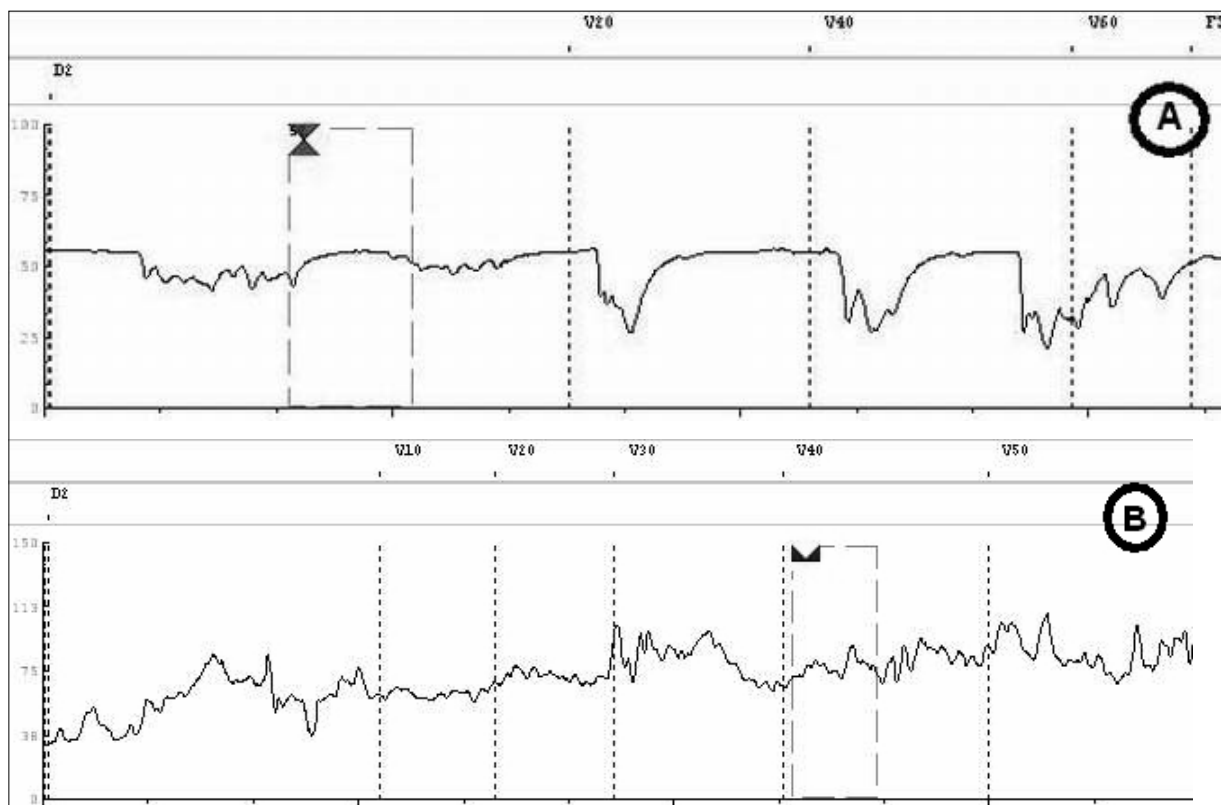


Fig. 2 Înregistrarea RRAI (Dyno Compact Smart). A – reflexul rectoanal de inhibiție pozitiv, B – reflexul rectoanal de inhibiție negativ.

Suprapunerea acestor patologii au creat dificultăți de interpretarea clinică a informației obținute. În aceste cazuri era important examenul histochemic sau histomorfologic al biopitelor de colon, care au permis excluderea sau confirmarea modificărilor neuromusculare intestinale ca factor cauzal al dereglărilor disfuncționale digestive.

În tabelul 3 sunt prezentate rezultatele evaluării EMM a celor 4 parametri ce reflectă sensibilitatea ampulei rectale. Studiul respectiv include 106 copii cu disfuncțiile digestive de genă cauzală diferită, complicate cu megadolihocolon secundar, care în baza valorilor pragului sensibilității subiective (PSS) au fost grupate în 4 subgrupe. Astfel, în I grup au fost incluși copiii la care valorile PSS pendulau între 10 - 50 ml.; în al II-lea grup au fost analizați pacienții cu valorile PSS cuprinse între 60 – 100 ml. și în al III-lea cei cu valorile PSS cuprinse între 120 – 380 ml. Din cele prezentate în tabelul 3 rezultă că PSS în prima grupă de bolnavi era ușor ridicat față de normă ceea ce relevă scăderea moderată a sensibilității peretelui rectal, dacă în subgrupele A era modificat preponderent PSS, atunci în subgrupele B au fost înregistrate modificări ale tuturor indicilor exami-

nați. Menționăm, că la copiii cu modificări legeră a PSS continența era normală, excepție făcând 5,7% din copii care prezentau fecalare. După cum a arătat investigarea acestor pacienți proveniența fecalării avea caracter psihogen. În această grupă, modificările dimensionale ale rectului și colonului distal erau moderate, compensate și reversibile, peretii păstrându-și viscoelasticitatea (compleanța). Grupul respectiv era receptiv la un tratament medical individualizat, obținându-se remisii îndelungate ale bolii. Tehnicile chirurgicale utilizate pentru înlăturarea devierilor vicioase ale cadrului colic (ascendocolonopexia, rezecția sigmei alungite, rezecția segmentară a colonului transvers) nu au necesitat excereza segmentului rectosigmoidal și amputația segmentară a ampulei rectale. Păstrarea acestor segmente asigură o funcție de tranzit și evacuatie intestinală postoperatorie adecvată.

În grupul al II-lea, PSS era semnificativ crescut ($P < 0,001$), ceea ce denotă scădere evidentă a sensibilității ampulei rectale. De menționat, că dacă în subgrupa A copiii aveau un sfincter anal viguros, funcțional activ, cu o compleanță ampulară relativ adecvată, atunci cei din subgrupa B prezentau dischinezie rectoanală, sfincter

Evaluarea EMM a sensibilității ampulei rectale la copiii cu SCC.

Grupele de bolnavi n-106	n	PSR			PSS			PND			PDCSI	PNID
		ml.	mmHg	sec	ml	mmHg	sec	ml	mmHg	sec	ml.	ml.
		V	A	D	V	A	D	V	A	D	V	V
I-grupă n38 (35,8 %)	A n=20	38,2 ± 2,0	12,8 ± 0,5	17,9 ± 0,7	29,8 ± 0,6	10,6 ± 0,4	12,0 ± 0,6	83,2 ± 2,7	16,9 ± 1,8	24,7 ± 1,6	98,7 ± 4,5	139,1 ± 1,5
	B n=18	42,8 ± 1,6	12,8 ± 0,7	19,6 ± 0,7	28,6 ± 0,9	9,8 ± 0,7	13,2 ± 6,6	97,8 ± 2,3	18,9 ± 0,5	28,9 ± 0,5	139,8 ± 2,5	158,6 ± 3,5
II-grupă n37(34,9 %)	A n=22	39,7 ± 2,6	12,9 ± 0,7	17,5 ± 0,4	76,5 ± 0,7	10,2 ± 0,4	12,5 ± 0,6	78,5 ± 3,7	18,9 ± 0,5	24,7 ± 0,4	112,8 ± 3,9	139,4 ± 2,8
	B n=15	48,3 ± 2,5	13,5 ± 0,9	21,7 ± 0,3	89,8 ± 0,7	10,7 ± 0,6	13,8 ± 0,3	103,2± 4,6	20,3 ± 0,2	26,8 ± 0,5	167,8± 2,9	179,5 ± 3,7
III-grupă n31 (29,2 %)	A n=17	36,7 ± 2,1	12,0 ± 0,6	19,2 ± 0,6	178,0 ± 9,8	11,7 ± 0,2	12,2 ± 0,3	198,7 ± 2,3	19,5 ± 0,4	22,7 ± 0,6	219,9 ± 1,7	240,3 ± 4,7
	B n=14	58,9 ± 1,6	14,2 ± 0,7	19,9 ± 0,3	186,0 ± 6,5	10,8 ± 0,3	12,9 ± 0,6	202,2 ± 3,2	19,3 ± 0,2	26,7 ± 0,4	217,5 ± 2,8	288,7 ± 2,9
Mar- tori	n=27	37,9 ± 1,7	12,1 ± 0,6	18,6 ± 0,5	14,8 ± 0,7	9,9 ± 0,5	11,7 ± 0,8	79,6 ± 3,9	18,7 ± 0,6	25,9 ± 0,7	110,2 ± 4,2	132,4 ± 3,9

anal cu un potențial funcțional redus, la unii chiar epuizat, cu viscoelasticitatea ampulară evident scăzută, ceea ce indică la o hiporeflexie rectală care se manifestă prin creșterea tuturor indicilor studiați. Pacienții grupului dat înregistrau frecvent disinerție și disreflexie rectală. La 69,2% dintre ei, patologia avea sediul infrarectal și purta un caracter disfuncțional, 30,8 % de copii, erau purtători ai malformațiilor organice colorectoanale și perineale, complicate de megarectum și megadolicoșigmă funcțională secundară. Argumentarea completă a caracterului patologiilor în cauză ne-a permis să elaborăm și să promovăm o strategie medico-chirurgicală de corecție individual adaptată. Remarcăm că un număr impunător din copiii grupului respectiv au avut o adaptare rectală perfectă, reacție și activitate bună a sfincterului anal și nu prezentau fecalare.

În grupul al III -lea, bolnavii manifestau modificări veridice ($P < 0,001$), majore a tuturor indicilor sensibilității ampulei rectale. Informația respectivă indică la faptul că pentru a recepționa actul de defecație era necesar un volum majorat de conținut intestinal.

Astfel, dacă la copiii sănătoși, deschiderea completă a SAI are loc la un volum de $110,2 \pm 4,2$ ml. de conținut ampular, atunci, copiii grupului III necesitau un volum de 2 ori mai mare ($207,5 \pm 2,8$ ml). Datele obținute, obiectiv au argumentat decompensarea funcțională a intestinului terminal. Grupul dat a primit și o atitudine curativă etiopatogenic individual adaptată, iar intervenția chirurgicală a necesitat o pregătire biofiziolgică specială pentru a redresa indicii patologice modificate ca urmare a

tratamentului retardat, făcând și o tentativă de a reduce volumul rezecției colonului pe stânga.

Studiul profilometriei canalului anal (tab.4, figura 3) denotă că în disfuncțiile digestive la copil suferă modificări toți indicii motilității sfincterului anal extern (SAE), reducând veridic lungimea canalului anal, zona de rezistență maximală, gradientul rectoanal etc.

Modificări manometrice care denotă reducerea funcției aparatului neuromuscular perineal au fost depistate în toate cele 3 grupe de pacienți examinați. S-a observat scăderea presiunii bazale ($P < 0,001$) și eficienței de contracție a SAE ($P < 0,001$) care au fost sub valori normale. În favoarea epuizării capacităților funcționale ale SAE vorbește durata înjumătățită a contracției SAE și scurta-re canalului anal.

Mecanismele patofiziologice ale modificărilor respective se explică prin faptul că stazarea în ampula rectală favorizează nu numai diminuarea elasticității peretelui ampular, dar și deschiderea părții superioare a canalului anal cu includerea zonei senzoriale în procesele fiziologice a motilității fără a condiționa expulzia.

Astfel, la o încărcare patologică a ampulei rectale, lungimea canalului anal rămâne redusă, forța de contracție voluntară, inclusiv cea maximală fiind de asemenea redusă și ca rezultat, copiii pierd capacitatea de a controla procesele fiziologice de contenție. Aceste dereglări funcționale nu trebuie neglijate în perioada preoperatorie la bolnavii cu forme organice de dereglări disfuncționale digestive și a celorla cu megarectum și megadolicoșigmoid toxic dezvoltat în rezultatul formelor funcționale

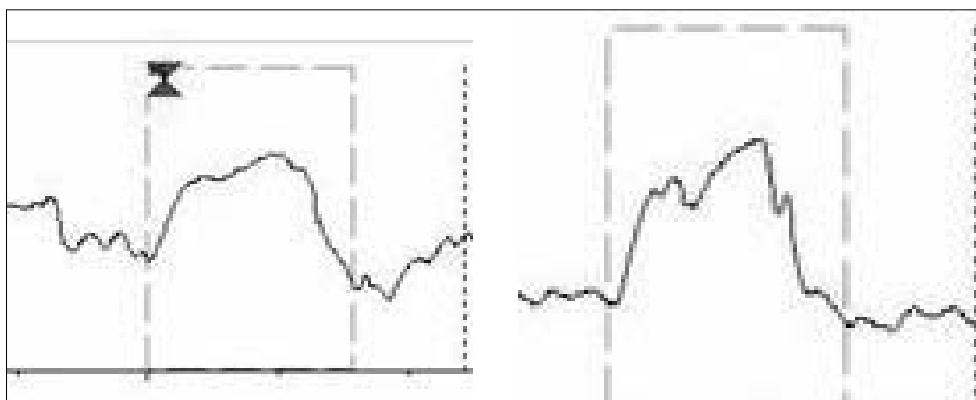


Fig. 3 Înregistrarea grafică a profilometriei canalului anal.

Tabelul 4

Profilometria canalului anal în displaziile neuromusculare intestinale.

Grupele de bolnavi	Presiunea rectală M+/-m mmHg	Presiunea anală			Durata contractării SAE sec	Lungimea canalului anal M+/-m mmHg
		bazală M+/-m mmHg	Contractie voluntară M+/-m mmHg	maximală M+/-m mmHg		
I-grupă n=57	6,4 ± 0,7	29,2± 0,4	42,6± 0,5	78,5± 1,4	39,2± 0,3	2,8± 0,7
II- grupă n=45	6,2± 0,6	22,5± 0,3	30,7± 2,5	59,7± 0,9	30,1± 0,5	2,3± 0,6
III-grupă n=34	6,8± 0,4	23,8± 0,2	46,2± 0,9	64,31± 0,7	33,4± 0,7	2,60± 0,4
Martori n=25	6,7± 0,3	33,6± 0,5	57,8± 0,8	96,4± 0,6	60,0± 2,0	3,5± 0,7

dar netratate al acestor patologii.

Schema de tratament medical pre-, intra- și post-operator necesită o corecție adecvată ale disfuncțiilor neuromusculare intestinale și perineale relevate. Rezultatul studiului denotă un diapazon larg al devierilor presiunii bazale la acești copii, norma fiind cuprinsă între 35-105 mmHg. Depășirea limitei superioare indică la un sfincter hipertonic, pe când, depășirea celei inferioare relevă o hipotonie sfincteriană decompensată.

Analiza datelor obținute relevă că informația electromanometrică este absolut necesară în aprecierea stării funcționale a aparatului rectoanal, fără care nu poate fi elaborat un tratament etiopatogenic adecvat al disfuncțiilor digestive condiționate de displaziile neuromusculare intestinale.

Concluzii.

1. Examenul electromanometric multimodal al segmentului distal a tractului digestiv și aparatului neuromuscular perineal este o investigație de informație diagnostică valoroasă care permite obiectivizarea unei gamei largi de afecțiuni neuromusculare ce stau la baza disfuncțiilor de tranzit și evacuare colonică.

2. Utilizarea EMM permite verificarea preoperatorie

a caracterului și gradului disfuncțiilor neuromusculare în afecțiunile respective, contribuind la elaborarea și implementarea măsurilor adecvate de profilaxie și combatere a complicațiilor condiționate de aceste patologii, sporind eficiența curativă.

Bibliografie:

1. Berry CL. Intestinal neuronal dysplasia: does it exist or has it been invented? *Virchows Arch* 422, 1993, p.183–184.
2. Kunze WAA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* 1999;61:117–42.
3. Meier-Ruge W. Epidemiology of congenital innervation defects of the distal colon. *Virchows Arch [A]* 420, 1992, p. 171–177..
4. Schmittenebecher PP, Gluck M, Wiebecke B, et al. Clinical long-term follow-up results in intestinal neuronal dysplasia (IND). *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:17–22. [PubMed].
5. Ure BM, Holschneider AM, Schulten D, Meier-Ruge W. Intestinal transit time in children with intestinal neuronal malformations mimicking Hirschsprung's disease. *Eur J Pediatr Surg.* 1999 Apr;9(2):91-5.

6. Voderholzer WA, Wiebecke B, Gerum M, et al. Dysplasia of the submucous nerve plexus in slow-transit constipation of adults. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:755–9. [PubMed].

7. Wedel T, Roblick U, Gleiss J, et al. Disorders of intestinal innervation as a possible cause for chronic constipation. *Zentralbl Chir* 1999;124:796–803.

Гаврил Боян, Вячеслав Боян, Андрей Вахрамеев,
Виолета Руссу

ЭЛЕКТРОМАНОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ КИШЕЧНЫХ НЕЙРОМЫШЕЧ- НЫХ ДИСПЛАЗИЙ У ДЕТЕЙ.

В настоящей работе приведен анализ результатов электроманометрического исследования у 150 детей с различными дисфункциями транзита и эвакуации кишечника. Полученные данные позволили выявить глубокие функциональные нарушения дистального отдела толстого кишечника, которые могли быть обусловлены несовершенством морфофункциональных структур нейромышечного аппарата ампулы прямой кишки и анального канала. Это позволило рекомендовать данное исследование как диагности-

ческий тест для выявления и характеристики индивидуальных особенностей этих нарушений при патологии изучаемой области.

Gavril Boian, Veaceslav Boian, Andrei Vahrameev,
Violeta Rusu

ELECTROMANOMETRIC METHODS OF RESEARCH IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS INTESTINAL NEUROMUSCULAR DYSPLASIAS AT CHILDREN.

In the present work the analysis of results of electromanometric research at 150 children with various dysfunctions of transit and evacuation of an intestine is resulted. Obtained data have allowed to find out deep functional disturbances of a distal department of a thick intestine which could be caused by imperfection morphofunctional structures of neuromuscular apparatus of an ampoule of a rectum and the anal channel. It has allowed to recommend this research as diagnostic test for revealing and characteristics of specific features of these disturbances at a pathology of studied area.

Receptionat 01.12.09

© Tatiana Anghel

Tatiana Anghel

EFICACITATEA PROGESTERONULUI NATURAL MICRONIZAT TRANSDERMIC PROGESTOGEL, ÎN TERAPIA SINDROMULUI PREMENSTRUAL ASOCIAT MASTOPATIE FIBROCHISTICE

Asociația Teritorială Medicală Buiucani, Centru Medicilor de Familie N.4

Introducere: Sindromul premenstrual reprezintă un complex de dereglări neuropsihice, vegetovasculare și endocrine, care apare în a doua jumătate a ciclului menstrual (cu 2-7 zile pînă la menstruație) și care regresează în primele zile ale menstruației. Se întâlnește des la femeile de vîrstă reproductivă și premenopauzală, apărînd de obicei pe fondul insuficienței fazei a doua a ciclului sau a ambelor faze.

Formele clinice ale sindromului premenstrual sunt:

- neuropsihică, caracterizată cu labilitate emoțională, iritabilitate, simptome de agresiune sau depresie;
- edematoasă, caracterizată prin edematierea feței, mastodinie, balonări și creșterea masei corporale;

- cerebrală, însoțită de cefalee, amețeli, greață uneori vomă.

Rareori se întâlnește forma cardiacă (cu crize), pentru care e caracteristică TA înaltă, dureri în regiunea cordului, palpitații, amorțirea membrelor.

În patogeneza SPM apar schimbări hormonale care stau la baza manifestărilor clinice:

- Insuficiența progesteronului în faza luteinică a ciclului menstrual;
- Hiperestrogenemia, apărută în urma insuficienței de progesteron cu retenție hidrosodată, creșterea masei corporale și mastodinie;
- Devierea în corelația estroprogestativă asupra

centrului hipotalamic, ce reglează ciclul menstrual, intensificarea activității neuromediatorii ce poate duce la disfuncția neuroendocrină.

Sindromul premenstrual se întâlnește des la persoanele cu procese hiperplastice benigne ale glandelor mamare. Simptomele clinice ale mastopatiei fibrochistice, precum mastodinia (edem și durere în glanda mamara) și mastalgia (durere, în special forma ciclică), sunt simptome caracteristice pentru forma edematoasă. Simptomele clinice și mecanismele patogenetice ale ambelor maladii, sunt simptome țintă pentru diagnosticarea precoce și tratamentul mastopatiei fibrochistice și a SPM (totodată și pentru profilaxia cancerului glandei mamare).

Ca metodă nouă în terapia MFC este tratamentul transdermal cu progesteron- **Progestogel**. Tratamentul transdermic ne permite de-a avea concentrația progesteronului de 10 ori mai mare la nivel local și nu în sistemul sangvin[10]. Administrarea a 5 mg/zi de progesteron are o acțiune exclusiv locală în formele incipiente ale MFC fără acțiune sistemică[13,14]. Însă unele studii ne arată și o acțiune sistemică pozitivă a progesteronului administrat transdermal[10,11].

Materiale și metode: Scopul studiului a fost stabilirea eficacității progesteronului natural micronizat transdermal **Progestogel**, în tratamentul MFC și posibilitatea acțiunii preparatului asupra sistemului hipotalamo-hipofizar-ovarian. În studiu au fost incluse 100 paciente cu diferite simptome ale MFC.

Examinarea primară a inclus: mamografia, USG glandelor mamare, glandei tiroide și organelor genitale; TB a ovarelor. De asemenea, s-a efectuat screeningul hormonal (nivelul progesteronului, HFS, prolactinei, HTT, T3, T4 anticorpi la tireoglobulină).

Preparatul **Progestogel** a fost administrat transdermal în regim continuu în doză de 2,5g 1% (progesteron). Cu ajutorul regletei dozatoare **Progestogel** s-a aplicat de 2 ori în zi pe ambii săni în decursul a 3 cicluri menstruale.

Rezultate și discuții: În urma examinării, 8 paciente au fost diagnosticate cu MFC și SPM pronunțat. În studiu au fost implicate femei cu vîrsta între 21 și 42 ani. Principalele acuze au fost mastalgia ciclică (în a II-a fază) sau mastodinia pe fonul MFC difuze (la 4 paciente), și forma mixtă (în 4 cazuri). Durata normală a ciclului menstrual constituia (23 - 30 zile) și a fost păstrată la toate pacientele. Durata SPM variază între 10 și 14 zile – în 2 cazuri; de la 7 la 10 zile – în 2 cazuri, și mai puțin de 7 zile – în 4 cazuri. Jumătate din pacientele cu SPM aveau intensitate mărită a simptomelor și necesitau periodic terapie simptomatică. Forma edematoasă a SPM a inclus și simptome neuropsihice în 4 cazuri, iar în 2 cazuri a fost asociată forma cerebrală.

Dinamica temperaturii bazale a ovarelor în cursul ciclurilor a demonstrat o insuficiență a fazei II a ciclului menstrual la 5 paciente, iar în 3 cazuri – o insuficiență a ambelor faze. Insuficiența hormonală s-a confirmat prin micșorarea nivelului de progesteron în plazma sangvină în a II-a fază a ciclului de 1,5 – 2 ori. Nivelul progesteronului în faza maturării corpului galben (a 19 -21-a zi a ciclului) a fost de 15,5+/-4,0 nmol/l (N- 40 nmol/l), la 24-26-a zi - 12,4+/-3,8 nmol/l. La 3 din 8 cazuri nivelul maxim de progesteron s-a determinat în a 24-26-a zi a ciclului menstrual. Nivelul HL, HFS și al prolactinei au fost în limitele normei (vezi tabelul). Patologia glandei tiroide s-a exclus: HTT – 1,1+/-0,2 mME/l (N- 0,23-3,4); T4 – 123,6+/-4,8 nmol/l (53 -158);

Tabelul. 1

Indicii nivelului hormonal în plazma sangvină la pacientele cu MFC pe fondul tratamentului cu Progestogel.

	Faza I				Faza a II-a				
	HL	HFS	prolactină	progesteron	HL	HFS	prolactină	progesteron	
								19-21-a zi	24-26-a zi
Limita variațiilor ciclului normal	1,1-8,7	1,8-11,3	100-726	0,1-6,0	1,1-8,7	1,8-11,3	100-726	40-86	20-40
Pînă la tratament	5,9+/-0,7	3,3+/-1,0	281,7+/-28,6	2,5+/-1,2	2,8+/-0,6	2,6+/-1,0	275,6+/-44,6	15,5+/-4,0	12,4+/-3,8
În al III-lea ciclu de tratament	5,6+/-0,6	3,8+/-0,7	348,0+/-64,4	13,2+/-1,5	3,8+/-0,8	3,0+/-0,9	355,7+/-45,4	14,2+/-0,9	14,9+/-4,5
P	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

La 10 (22%) paciente, nivelul prolactinei în sînge a fost ridicat, insuficiența glandei tiroide s-a depistat în 6(13%)cazuri. Aceste date sunt asemănătoare după frecvența acestei patologii cu dereglările din perioada reproductivă a femeii și confirmă o frecvență înaltă a insuficienței hiperprolactinemice ovariene și hipotireoza în patogeneza MFC.

Rezultatele studiului au arătat o eficacitate înaltă a administrării de progesteron transdermic în terapia formelor incipiente ale patologiei benigne dishormonale a glandei mamare. O mare parte a pacientelor au observat micșorarea simptomelor mastodiniei deja după primul ciclu de administrare. De asemenea a scăzut atît intensitatea cît și durata simptomelor clinice din timpul ciclului

menstrual. După două cicluri de tratament, mastodinia a dispărut în 3 cazuri, iar spre sfârșitul tratamentului în 7 cazuri din 8. S-a observat de asemenea scăderea intensității simptomelor neurovegetative și emoțional psihice la paciente.

Schimbările locale în glanda mamară la pacientele cu MFC pe fond de tratament cu **Progestogel** au fost observate după a II-III-a luna de tratament. Regresiunea mastopatiei nu a fost observată. Rezultate similare au fost raportate și de alți autori [13,14]. Totodată ei au observat eficacitatea preparatului **Progestogel** în profilaxia recidivelor formelor locale de MFC după tratament chirurgical pe parcursul a doi ani [13].

Gelul **Progestogel** folosit în doza recomandată nu a influențat asupra duratei ciclului menstrual. De asemenea, nici dereglări cantitative ale ciclului menstrual nu au fost observate. Grosimea endometrului după USG, nu s-a modificat. Dinamica temperaturii bazale arată un efect parțial sistemic în urma administrării locale de progesteron în doză mică și în regim continue la pacientele cu mastopatie. Graficul temperaturii bazale arată o scădere a nivelului în a II-a fază a ciclului. Această dinamică este tipică pentru tratamentul ciclic cu progesteron, și are ca scop inhibarea proceselor locale hiperplastice, astfel având un efect pozitiv.

Nivelul hormonilor gonadotropi pe parcursul studiului nu au suferit schimbări (vezi tabelul).

Concluzii:

1. Aplicarea gelului **Progestogel** a dovedit o eficacitate înaltă a tratamentului cu progesteron natural micronizat transdermic în cazul mastalgiei ciclice.

2. Eficacitatea pozitivă vizavi de simptomele premenstruale la majoritatea pacientelor, schimbarea indicilor temperaturii bazale în a II-a fază, devierea hormonală (nivelul monoton de progesteron pe parcursul ciclului) determină o eficacitate sistemică pozitivă a preparatului **Progestogel** în tratamentul continuu.

3. Tratamentul cu progesteron local are ca scop inhibarea dezvoltării proceselor hiperplastice.

4. Absorbția parțială a progesteronului în sistemul sangvin are un efect pozitiv, din considerentul normalizării funcției hormonale și pentru profilaxia recidivelor hiperplastice.

5. Efectul sistemic al gelului **Progestogel** poate fi intensificat la administrarea perorală de progesteron, de exemplu (preparatul **Utrogestan**).

Bibliografie:

1. Бескровный С.В. Состояние гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы у женщин с бесплодием, обусловленным гипофункцией щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - Л., 1981.

2. Ильин А.Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 1998. -20 с.

3. Вихляева Е.М., Руководство по эндокринной гинекологии. - М., МИА, 1997.

4. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин. Автореф. дис. ... док. мед. наук. - М., 1990.

5. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Пшеничникова Т.Я. и др. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии. - М., Русфармамед, 1995. - 427

6. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. - 2-е изд. - Л., Медицина, 1991. - 264 с.

7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. - 2-е изд. - СПб, 1995. - Т. 1. 223 с.

8. Цвелев Ю.В., Ильин А.Б. Патология молочных желез в гинекологической практике // Ж. акуш. и женск. бол. - 1999. -№1. - С. 63-71.

9. Dawood M.Y., Mac Guire J.I., Demers L.M., eds. Premenstrual syndrome and dysmenorrhea. - Baltimore-Munich, Urban & Schwarzenberg, 1985

10. Fournier Von D., 1987 - цит. по аннотации препарата «Прожестожель» (фирма Besing-Iscovesco, Франция).

11. Mac Fadyen I.J., Raab G.M., Macintyre C.C.A., Forrest A.P.M. Progesterone cream for cyclic breast pain // Br. Med. J. - 1989. - V. 298. - P. 931.

12. Mauvais-Jarvis P., Baudot N., Bercovid J.P. Progesterone metabolism in human skin // J. Clin. Endocr. - 1969. - Vol. 29. - P. 1580-6.

13. Mauvais-Jarvis P., Kutten F., Ohigiesser C. Resultats du traitement de mastodynies et de mastopathies par la progesterone percutanee // Nouv. press. med. - 1974, Vol. 3, N 16. - P. 1027-28.

14. Fiindt W. Hormonale alternativbehandlungen bei mastopathie und mastodynie // Munch. Med. Wschr. - 1980. Bd. 122, Nr. 26. - S. 973-4.

Татьяна Ангел

ПРОЖЕСТОЖЕЛЬ В ТЕРАПИИ ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНОГО СИНДРОМА

Эффективность применения трансдермального прогестерона **Прожестожель** для лечения изолированной циклической масталгией связанной с СПМН.

Tatiana Anghel

THE DYNAMIC S EFFICACY OF THE TREATMENT WITH TRANSDERMAL PROGESTERONE AT PATIENTS WITH PREMENSTRUAL SYNDROME

We present preliminary data on the mastalgii treatment of premenstrual syndrome with transcutannym progesteron drug **Progestogel**. It is shown the high efficacy of the **Progestogel** for the treatment of cyclic related to breast mastalgii.

Receptionat 2.03.09



E. Gladun*, Ana Mișina, Elena Gladun
**GRAVIDITATE LA TERMEN ÎN ANOMALIA
MÜLLERIANĂ RARĂ – UTERUL ROBERT'S**

**Catedra Obstetrică-Ginecologie FPM, USMF "N. Testemițanu" (șef catedră – membru corespondent al AȘ RM, dr.hab.în med., profesor universitar – E. Gladun), Secția Ginecologie Chirurgicală, IMSP ICȘDOSMșiC (director - Ludmila Ețco, dr.hab.în med., profesor cercetător)*

Introducere. Conform clasificării Societății Americane de Fertilitate (1988) anomaliile Mülleriene se divizează în șapte clase [1].

O variantă neclasificată și extrem de rar întâlnită este uterul Robert's, descris pentru prima dată de ginecologul francez Robert în 1969. Anomalia observată de Robert prezintă un sept uterin complet cu formarea a două hemicavități, una fiind necomunicantă cu vaginul [2]. În literatura mondială au apărut publicații sporadice de înregistrare a acestei anomalii [3]. Fertilitatea la această categorie de paciente rămâne o enigmă, iar instalarea sarcinii în uterul Robert's este un eveniment unic [4].

În acest context, vă prezentăm un caz clinic de sarcină uterină matură la o pacientă cu uterul Robert's, situația anatomică incidental fiind descoperită intraoperatoriu.

Caz clinic. Pacienta M.D. de 26 ani, a fost internată în IMSP ICȘDOSMșiC cu sarcină 40-41 săptămâni, aceasta fiind prima graviditate. Gravida acuza eliminare pe cale vaginală de lichid amniotic fără activitate de naștere. Anamneza somatică și cea ginecologică a gravidei nu erau complicate, în special, la anchetare activă pacienta a negat prezența dismenoreei în trecut.

În sala de nașteri s-a constatat starea generală satisfăcătoare, T/A-110/60 mmHg, Ps-75 b/min, t°-36,7°. La examinare s-a constatat uter gravid corespunzător termenului; situarea fătului - longitudinală, prezență pelvină completă, polul pelvin aplicat la strâmtoarea superioară a bazinului mic; BCF-140 b/min, ritmice, clare. Examenul în valv a stabilit scurgerea prenatală de lichid amniotic, primar s-a depistat sept vaginal complet, colul uterin - excentric, închis.

Astfel, situația clinică fiind complexă - ruperea prenatală de membrane în lipsa activității de naștere, prezența pelvină, col imatur și sept vaginal complet, în mod consultativ s-a decis finalizarea sarcinii prin operație cezariană.

S-a efectuat laparotomie Pfannenstiel, operație cezariană în segmentul inferior. S-a extras de polul pelvin o fetiță vie cu masa 2880 g, lungimea 50 cm, scor Apgar 7/8 puncte.

În timpul operației atrage atenția septul complet, care divizează uterul în două hemicavități (Fig. 1).

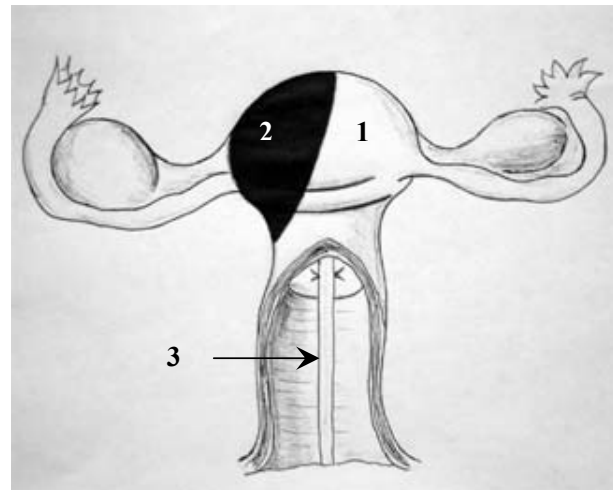


Fig.1 Uterul Robert's: (1) cavitate uterină deschisă; (2) cavitate uterină închisă; (3) sept vaginal complet.

Fătul se localiza în hemiuterul deschis. După înlăturarea placentei și a membranelor fetale s-a efectuat secționarea completă a septului, înlăturarea țesutului decidual și din a doua cavitate. Astfel, s-a format un uter monocavitar, care ulterior a fost drenat pentru evitarea hematometrei.

Evoluția perioadei postoperatorii nu s-a deosebit de cea obișnuită. Atât la mamă, cât și la nou-născut nu s-au constatat complicații în perioada aflării în staționar, iar externarea a avut loc în termen regulamentar, la a 6-a zi postoperatorie.

Discuții. Uterul Robert's sau uterul septat asimetric este o anomalie congenitală Mülleriană rarisimă, care se manifestă prin prezența a două hemicavități uterine, una fiind închisă [2,3,4]. Descrisă în premieră de francezul Robert [2], această malformație apare până în prezent în literatura mondială doar în 17 cazuri publicate [2,4,5,6,7,8].

În opinia autorilor Musset și Peitout [5] clinica în

uterul Robert's se caracterizează prin: (i) dismenoree primară; (ii) divergența dintre datele laparoscopiei, unde se vizualizează anatomie uterină normală și datele histerosalpingografiei – uter unicornuat; (iii) absența anomaliilor concomitente ale tractului urinar. Teoretic vorbind, dismenoreea poate fi determinată de reținerea sângelui menstrual în hemicavitatea blocată și de refluxul acestuia prin trompa uterină derivantă.

Analiza retrospectivă a cazului observat de noi a demonstrat că criteriile descrise nu sunt obligatorii în toate cazurile.

Din cauza înregistrării cazuistice a uterului Robert's, fertilitatea la această categorie de paciente nu poate fi apreciată. Recent în literatura anglo-saxonă a fost descris un caz unic de graviditate în hemiuterul necomunicant, ce s-a terminat cu deces fetal la termenul de 26 săptămâni, greutatea fătului atingând 500 g [4]. Autorii au soluționat această situație clinică prin extragerea fătului și a placentei prin laparotomie cu histerotomie, septul fiind prezervat *in situ*, iar operația completându-se cu ligaturarea unilaterală a trompei derivate din uterul necomunicant. Tactica respectivă este discutabilă. În viziunea noastră, înlăturarea septului este necesară din motive de prevenire a hematometriei, ca tentativă de tratament al dismenoreei, dar și din considerațiuni reproductive ulterioare (formare de cavitate uterină integrală cu reducerea riscului de infertilitate, avort spontan, naștere prematură, poziții fetale viciate). În acest caz nu este nevoie de blocare a trompei, ceea ce determină considerabil șansele de păstrare a fertilității.

Concluzie. Uterul Robert's este cea mai rar descrisă anomalie Mülleriană, a cărei incidență nu permite studierea suficientă a fertilității la astfel de paciente. Pentru elaborarea unor tactici științifice argumentate în această anomalie sunt necesare studii asupra loturilor mai extinse de bolnave.

Bibliografie

1. **American Fertility Society.** The American Fertility Society classification of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1998; 49: 944-955.

2. **Robert HG.** Uterus cloisonne avec cavite borgne

sans hematometrie. *CR Soc Fr Gynecol.* 1969; 39: 767-777.

3. **Gupta N, Mittal S, Dadhwal V et al.** A unique congenital mullerian anomaly: Robert's uterus. *Archives of Gynecol. And Obstet.* 2007, 276(6): 641-643.

4. **Singhal S, Agarwal U, Sharma D, et al.** Pregnancy in asymmetric blind hemicavity of Robert's uterus - a previously unreported phenomenon. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 107(1): 93-95.

5. **Musset R, Peitout P.** Une observation complementaire d'uterus asymetricuiment cloisonne. Role de l'isthme dans le dechlenchement de la menstruation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1974; 3: 1117- 1122.

6. **Perino A, Mencaglia I, Hamou J, Cittadini E.** Hysteroscopy for metroplasty of uterine septa: report of 24 cases. *Fertil Steril.* 1987; 48: 321 – 323.

7. **Benzineb N, Bellasfar M, Merchaoui J, Sfar R.** Robert's uterus with menstrual retention in the blind cavity. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1993; 22(4):366–368.

8. **Rebello T, Almeida e Sousa LA, Sampaio MG. et al.** Asymmetric septate uterus with unilateral menstrual retention. A rare uterine malformation. *Acta Med Port.* 1997; 10(10): 721– 724.

E. Gladun, Анна Мишина, Елена Гладун
**ДОНОШЕННАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ ПРИ РЕДКОЙ
ВРОЖДЕННОЙ МЮЛЛЕРОВСКОЙ АНОМАЛИИ
– МАТКА РОБЕРТСА**

Данная статья представляет клинический случай редкой врожденной аномалии внутренних половых органов – матки Робертса с спонтанным наступлением беременности и благополучным исходом – рождением доношенного здорового плода путем кесарева сечения.

E. Gladun, Anna Mishina, Elena Gladun
**FULL-TERM PREGNANCY DURING A RARE
CONGENITAL MULLERIAN ANOMALY –
ROBERT'S UTERUS**

This paper represents a case report of a rare anomaly of female genital tract – Robert's Uterus, where the patient became pregnant, had an uneventful pregnancy, which resulted in delivery of a healthy, full-term baby via Cesarean Section.

Recepționat 15.05.09



Veaceslav Moșin

SINDROMUL ANTIFOSFOLIPIDIC

Informații generale. Sindromul antifosfolipidic (SAF) e o patologie sistemică autoimună ce se manifestă prin tromboze recurente arteriale și/sau venoase, avorturi spontane recurente, trombocitopenie în prezența unui titru crescut de anticorpi antifosfolipidici. Sindromul pentru prima dată a fost descris de Graham Huges în 1983. Anticorpii antifosfolipidici (anticardiolipina, anti-beta-2 glycoprotein I, lupus anticoagulant), interacționând cu sistemul de hemostază sau celulele endoteliale, pot contribui la patogenia maladiei. Anticorpii către fosfolipide reprezintă o populație heterogenă ce reacționează cu fosfolipidele încărcate negativ: anticardiolipină, antiphosphatidylinositol, antiphosphatidylserine, antiphosphatidylcholine, anti-beta-2 glycoprotein I, anticorpii antinucleari și anti-DNA.

Incidența SAF în populația generală e de 1-4% și este avansată în rândurile femeilor cu afecțiuni reproductive (avort spontan, sarcină oprită în evoluție). Principalele manifestări clinice ale SAF sunt morbiditatea gestațională, tromboză, trombocitopenie, simptomatologie neurologică, livedo reticularis, anemie hemolitică. Anticorpii antifosfolipidici pot fi depistați la aproximativ 1/3 pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES). SAF poate fi primar sau secundar, în funcție de absența, respectiv prezența concomitentă a unei alte boli sistemice autoimune. Managementul dereglărilor reproductive în caz de SAF se bazează pe administrarea dozelor mici de aspirină (80 mg/zi) sau heparină.

Definiție. Sindromul antifosfolipidic reprezintă o boală sistemică autoimună ce se caracterizează prin manifestări trombotice repetitive (arteriale și/sau venoase), complicații obstetricale (avort spontan habitual, sau infertilitate, sau moarte antenatală a fătului) în prezența trombocitopeniei și unui titru înalt de anticorpi anticardiolipinici sau lupusului anticoagulant.

Următorii anticorpi antifosfolipidici pot fi asociați cu SAF:

Anticorpii anticardiolipinici (aCL) sau anticorpii către fosfolipidele încărcate negativ (phosphatidylserine, phosphatidylinositol, acidul phosphatidic, phosphatidylglycerol).

Lupus anticoagulant (LA) sunt imunoglobuline direcționate către proteinele plasmatiche (protrombină sau anexina V) care leagă fosfolipidele. LA blochează generarea trombinei și ca rezultat, împiedică formarea trombilor in vitro.

Anticorpii anti-beta2 glycoproteina I (anti-beta-2-

GPI) cu specificitate înaltă către tromboză.

Sindromul antifosfolipidic poate fi divizat în următoarele forme clinice:

- SAF primar (neasociat cu patologie autoimună);
- SAF secundar (asociat cu lupusul eritematos și alte patologii autoimune);
- SAF catastrofic (coagulopatie/vasculopatie acută);
- SAF microangiopatic (trombocitopenie, hipercoagulare poliorganică).

Incidență. Sindromul antifosfolipidic se întâlnește la 1-4% persoane sănătoase (în titru înalt la 0,2%). Incidența SAF crește în rândurile pacienților cu maladii cardiovasculare, neurologice, infecțioase, autoimune și cu patologii obstetricale. SAF se dezvoltă la 38% pacienți cu lupus eritematos, la 21% cu infarct miocardic și 18% cu ictus cerebral. Femeile cu titru înalt al anticorpilor antifosfolipidici au o rată înaltă, de 25% de avorturi spontane. De asemeni anticorpii antifosfolipidici pot fi depistați frecvent la pacienții cu infecție virală (HIV, hepatita C, citomegalovirus) și sifilis.

Tabelul 1
Incidența depistării SAF

Stare	Incidență, %
Persoane sănătoase	2-4
Avort spontan habitual, infertilitate	20-30
Tromboză arterială sau venoasă	25-30
Trombocitopenie	27-33
Anemie hemolitică	38
Livedo reticularis	25-31
Lupus eritematos sistemic	34-42
Hipertensiune pulmonară	20-25

Etiopatogenie. Sindromul antifosfolipidic reprezintă o patologie autoimună, originea căreia, până în prezent, rămâne neclarificată. Se știe că fosfolipidele sunt lipide complexe, care reprezintă componenta principală a membranelor celulare ale țesuturilor și organelor umane. Există 6 fosfolipide cu rol deosebit de important în funcția membranei celulare, și anume: Cardiolipina, Etanolamina, Fosfatidilglicerolul, Fosfatidilinozitolul, Acidul fosfatidic și Fosfatidil serina. Lezarea celulară repetată însoțită sau nu de distrugerea acestora, poate conduce la formarea de anticorpi împotriva uneia sau mai multor fosfolipide. Apariția anticorpilor către fosfolipidele încărcate negativ interacționează cu diferiți factori de coagulare și celulele

endoteliale, contribuind la dezvoltarea SAF.

Deși mecanismul exact al stării de hipercoagulabilitate nu este încă complet elucidat, totuși multe teorii au fost postulate. Acestea au fost împărțite în 4 grupe: disfuncția sistemului anticoagulant trombomodulina-proteina C-proteina S, interacțiunile anticorpi antifosfolipidici (aPL)-plachete, disfuncția endotelială și anexina V. Mecanismul acestor disfuncții, de obicei, implică beta-2-glicoproteina I (b2GPI), o proteină plasmatică care leagă fosfolipide. S-a arătat că b2-GPI favorizează legarea anticorpilor antifosfolipidici (aCL) la cardioliplină.

Anticorpii antifosfolipidici (aPL) sunt un grup heterogen de imunoglobuline, direcționate împotriva fosfolipidelor încărcate negativ (anionice), complexelor protein-fosfolipidice sau glicoproteinelor plasmatică ca b2-GPI. Anticorpii antifosfolipidici față de 7 antigeni fosfolipidici au fost detectați folosind ELISA. Panelul constă din 21 anticorpi antifosfolipidici, care include anticorpi IgG, IgM și IgA fata de cardioliplină, fosfatidilserină, fosfatidilinozitol, fosfat idiletanolamină, fosfatidilcolină, fosfatidilglicerol și acid fosfatidic.

Sunt descrise două tipuri ale SAF: primar și secundar. SAF primar nu se asociază cu o patologie autoimună. Se presupune că factorii favorizanți ai apariției anticorpilor către fosfolipide sunt anumite condiții patologice, care țin de o alterare de novo a țesuturilor: avorturi la cerere sau spontane repetate, endometrioză. Se discută de asemenea și despre implicarea infecțiilor (chlamydie, micoplasmă), folosirea unor medicamente (antibiotice), predispoziția genetică în apariția SAF primar.

Sindromul antifosfolipidic secundar se asociază cu unele boli autoimune precum lupusul eritematos sistemic, artrita reumatoidă, diabetul zaharat insulinodependent imun, dermatomiozita, sclerodermia, boala Crohn, psoriazisul, tiroidita autoimuna Hashimoto etc.

Apariția anticorpilor antifosfolipidici în titru înalt influențează negativ funcția trombocitelor, rezultând într-o stare de hipercoagulabilitate cu apariția de tromboze. Trombozele situate la nivelul vaselor placentare, întrerup sau fac dificilă circulația sangvină și schimbul de nutrienți și oxigen dintre mamă și făt, astfel că în scurt timp sarcina este compromisă și se declanșează avortul spontan. S-a demonstrat că fosfolipidele asigură atașarea placentei de pereții uterini. În sindromul fosfolipidic alterarea acestui mecanism poate conduce la eșecul atașării embrionului de mucoasa uterină în momentul implantării, dezvoltare placentară defectuoasă cu desprinderea acesteia de pereții uterului, avort spontan sau naștere prematură.

Manifestare clinică. Simptomatologia clinică în caz de SAF e determinată de trombozele arteriale sau venoase poliorganice, cu localizare diversă. Ea poate fi divizată în manifestări obstetricale și somatice:

Obstetricale:

- Infertilitate.
- Avort habitual spontan precoce
- Avort spontan habitual tardiv
- Sarcină oprită în evoluție în primul și al doilea trimestru de sarcină

- Naștere prematură
- Retard în dezvoltarea intrauterină a fătului
- Preeclampsie severă până la 34 săptămâni de sarcină

Somatice

- Neurologice (ischemie, ictus)
- Cardiace (boală ischemică cardiacă, infarct miocardic)
- Vasculare (tromboză venoasă)
- Pulmonare (embolism, hipertensiune)
- Renale (tromboză glomerulară, proteinurie)
- Hematologice (trombocitopenie autoimună <100000 celule/mm³, leukopenie <4000 celule/mm³, limfopenie <1500 celule/mm³)
- Artrită
- Manifestări cutanate. Acestea includ cianoză digitală, livedo reticularis, ulcerație a pielii de pe picioare.

Diagnostic. Diagnosticul SAF se bazează pe datele clinico-anamnestice și testele de laborator.

Criteriile clinice caracteristice pentru SAF sunt:

- una sau mai multe episoade de tromboză arterială, venoasă sau a vaselor mici în orice țesut/organ, confirmată prin examen echo / Doppler sau histopatologic (fără inflamația vasului);
- trei sau mai multe avorturi spontane consecutive neexplicate, la sub 10 săptămâni de gestație, excluzând anomalii anatomice materne și/sau hormonale și/sau cauze cromozomiale materne și paterne;
- una sau mai multe morți fetale neexplicate la peste 10 săptămâni de gestație;
- una sau mai multe nașteri premature la mai puțin de 33 săptămâni de gestație, din cauza preeclampsiei severe sau eclampsiei sau insuficienței placentare;

TABELUL 2

Criteriile caracteristice pentru SAF Clinice

1. Tromboză vasculară
 - Arterială
 - Venoasă
2. Complicațiile sarcinii
 - Avort spontan habitual
 - Naștere prematură

De laborator

1. Anticorpii anticardioliplinici
2. Lupus anticoagulant

Criterii de laborator:

- anticorpii anticardioliplinici din clasele IgG/IgM la titru înalt, detectați de 2 sau mai multe ori, la o perioadă de cel puțin 6 săptămâni (determinați cu ELISA);
- lupusul anticoagulant prezent de 2 sau mai multe ori, la cel puțin 6 săptămâni;
- coagularea prelungită, dependentă de fosfolipid, de ex., timpul de tromboplastină parțial activată (aPTT), timpul de coagulare cu kaolin (KCT), testul Russell cu venin de viperă diluat (DRVVT);
- necorectarea timpului de coagulare prelungit de adaosul de plasma săracă în plachete (PPP);

- scurtarea sau corectarea timpului de coagulare prelungit cu fosfolipide în exces;

- excluderea altor coagulopatii (de ex., inhibitorul factorului VIII, heparina);

Pentru diagnosticul de sindrom antifosfolipidic un pacient trebuie să prezinte 1 criteriu clinic și 1 criteriu de laborator.

Diagnosticul de laborator

Indicații pentru testarea anticorpilor antifosfolipidici (AFL):

Indicații obstetricale:

- Avort spontan recurent (3 și mai multe avorturi spontane)

- Infertilitate de origine neclară

- Anamneza sarcinii oprite în evoluție la orice termen de sarcină

- Retard în dezvoltarea intrauterină a fătului

- Preeclampsie severă până la 34 săptămâni de sarcină

Indicații nonobstetricale:

- Ictus cerebral la vârsta de 24-50 ani

- Trombocitopenie autoimună

- Boală ischemică cardiacă

- Livedo reticularis

- Anemie hemolitică

- Lupus eritematos systemic

Anticorpilor anticardioliipinici. Anticorpilor anticardioliipinici (AACL) sunt anticorpi către fracția principală a fosfolipidelor cardioliipină. Un nivel anumit de auto-anticorpi către cardioliipină sunt prezenți în sânge și la persoanele sănătoase, însă în caz de sporire a nivelului lor se modifică sistemul de hemostază. AAC interacționează cu fosfolipidele membranei trombocitelor și celulelor endoteliale ale vaselor, determinând distrugerea lor și apariția trombozelor și tromboemboliei.

Nivelul anticorpilor anticardioliipinici normal e următorul: fracția IgG — până la 19 ME/ml; IgA — până la 15 ME/ml; IgM — până la 10 ME/ml. Sporirea nivelului acestor anticorpi reprezintă un test de laborator specific și sensibil ce indică riscul apariției complicațiilor trombotice. Pacientele cu titru înalt al anticorpilor anticardioliipinici sunt în grupa de risc pentru apariția trombozelor trofoblastice și placentare. Drept consecință survin frecvent complicații gestaționale ca avort spontan, moarte antenatală a fătului, dezlipirea prematură a placentei, hipotrofia și hipoxia fătului. De asemeni anticorpilor anticardioliipinici se depistează frecvent în caz de trombocitopenie, anemie hemolitică, maladii autoimune, lupus eritematos systemic, artrită reumatoidă, reumatism, infarct miocardic, hipertensiune arterială.

Anticorpilor către fosfatidilserină. Anticorpilor antifosfatidilserină (AAFS) similar ca în cazul AACL interacționează cu fosfolipidele membranelor trombocitelor și celulelor endoteliale, cauzând afecțiunea lor, fapt ce servește drept substrat pentru dezvoltarea trombozelor și tromboemboliei. Nivelul AACL în normă e următorul: fracția IgG — până la 16 ME/ml; IgA — până la 20 ME/ml; IgM — până la 22 ME/ml.

Lupus anticoagulant. Lupus anticoagulant se referă

la imunoglobulinele clasei IgG și reprezintă o grupă de anticorpi heterogeni către fosfolipidele încărcate negativ. Lupusul anticoagulant a fost stabilit pentru prima dată la bolnavii cu lupus eritematos systemic. Prezența LA poate fi suspectată în caz de prelungire a timpului de coagulare a trombinei. Mecanismul de apariție a trombozei în cazul LA nu e stabilit, însă e cunoscut că ei scad producerea prostaciclinoi de celulele endoteliale prin inhibiția fosfolipazei A2 și proteinei S și astfel creează premise pentru formarea trombilor. LA se depistează frecvent la pacientele cu avorturi spontane recurente, moarte antenatală a fătului, patologii autoimune și tromboze inexplicabile.

Anticorpilor către b-2-glicoproteina 1. Se consideră că b-2-glicoproteina 1 e un cofactor, necesar pentru interacțiunea anticorpilor antifosfolipidici cu fosfolipidele. Se presupune că anticorpilor anticardioliipinici interacționează în prim plan cu epitopii ce se formează în urma interacțiunii b-2-glicoproteinei 1 cu cardioliipina. Deaceia depistarea anticorpilor către cardioliipină concomitent anticorpilor către b-2-glicoproteina 1 mărește specificitatea diagnosticului SAF. Nivelul fiziologic al anticorpilor către b-2-glicoproteina e: fracția IgG — până la 19 ME/ml; IgM — până la 10 ME/ml.

Anticorpilor către protrombină. Anticorpilor către protrombină inhibă factorii de coagulare și inhibă testele de coagulare a sângelui. Protrombina (factorul II) — glicoproteină dependentă de vitamina K cu masa moleculară de 72 kD e sintetizată în ficat și participă în coagularea sângelui. Protrombina asigură crearea pe membrana celulelor afectate a factorilor Va, Xa și fosfolipidelor. Ca rezultat, în prezența ionilor de Ca²⁺ se formează un complex protrombinic, care desparte protrombina de trombină și duce la transformarea fibrinogenului în fibrină. Anticorpilor către protrombină pot fi găsiți la pacientele cu SAF. Se consideră că ei pot fi un factor de risc pentru trombozele recurente și complicațiile obstetricale similare SAF.

Anticorpilor către anexina V. S-a arătat că anexina V e prezentă în placentă și celulele endoteliale exercitând un efect anticoagulant. Formarea anticorpilor către anexina V sporește riscul trombozelor periferice, inclusiv placentare. De asemeni se presupune că ei pot fi un factor ce poate determina eșecul procedurii FIV.

Tratament. Prezența anticorpilor antifosfolipidici în serul sangvin crește semnificativ riscul complicațiilor gestaționale: sarcină oprită în evoluție, avort spontan, naștere prematură, insuficiență fetoplacentară, preeclampsie. Următoarele modalități pot fi folosite în tratamentul SAF:

Prednisolon în doză de 2,5-10 mg/zi preconcepțional și pe parcursul sarcinii. Se indică pentru prevenirea formării anticorpilor antifosfolipidici. Reduce incidența avortului spontan, dar în doze mari crește riscul nașterii premature, diabetului și hipertensiunii.

Aspirină în doză de 75-80 mg/zi. S-a arătat că aspirina sporește proporția prostaciclinoi/tromboxan și micșorează riscul complicațiilor trombotice la nivelul uteroplacentar. Se recomandă folosirea preconcepțional sau din momentul când testul de sarcină e pozitiv.

Imunoglobulina G intravenos. Infuzia imunoglobulinei G poate micșora riscurile complicațiilor reproductive asociate cu sindromul antifosfolipidic. expresia anticorpilor antifosfolipidici. Efectul terapeutic al imunoglobulinei G nu este încă stabilit clar, dar mecanisme posibile ar putea fi: scăderea celulelor NK activate din sângele periferic, contracararea activității celulelor NK la locul implantării, reducerea activității celulelor CTL (producătoarele majore de citokine Th1), infuzia pasivă a anticorpilor blocați, reducerea capacității celulelor B de a produce autoanticorpi AAF și AAT și, nu în ultimul rând, că ar conține anticorpi anti-idiotip care contracarează direct multe din efectele de agresiune a autoanticorpilor, cum sunt AAF, protejând astfel trofoblastul. Se recomandă infuzia imunoglobulinei G în doză de 200-400 mg/kg cu 2 săptămâni înainte de concepere. În timpul sarcinii administrarea imunoglobulinei se va face în același dozaj fiecare 4 săptămâni până la 30 săptămâni de sarcină.

Plasmaferază. În calitate de metodă suplimentară de tratament preconcepțional al SAF se poate folosi plasmaferaza, care poate contribui la ameliorarea proprietăților reologice ale sângelui și hemostazei, scăderea titrului anticorpilor antifosfolipidici și complexelor imune.

Antiagreganți. Pentru corecția defectelor hemostazei se pot indica antiagreganți: dipiridamol (curantyl) în doză de 75-150 mg/zi, pentoxifilină (trental) 300-600 mg/zi.

Heparină. Una din complicațiile severe ale sindromului antifosfolipidic este tromboembolismul matern. De aceea administrarea heparinei pe parcursul sarcinii poate contribui la preîntâmpinarea acestor riscuri. Heparina se indică în doze profilactice de: 5000 U de 2 ori pe zi din momentul stabilirii bătailor cardiace ale fătului. Durata tratamentului se stabilește în fiecare caz aparte. Folosirea concomitentă a aspirinei și antiagreganților poate să potențeze efectul heparinei. Însă după 34 săptămâni de gestație se cere de întrerupt tratamentul. Trebuie avut în vedere că heparina în 1-2% cazuri poate induce dezvoltarea osteoporozei și poate cauza trombocitopenie și osteoporoză. De aceea tratamentul urmează a fi suplimentat cu calciu și vitamina D. Sarcina femeilor cu SAF trebuie să fie inclusă în grupul de risc și să beneficieze de control ultrasonografic la fiecare 3-4 săptămâni. De asemenea se cere controlul hemostazei la fiecare 2 săptămâni de tratament, fapt ce poate fi un impediment pentru folosirea heparinei. În legătură cu aceasta în ultimii ani o folosire mai largă o are folosirea heparinei cu masă moleculară joasă (enoxaparină 20 mg/zi, sau dalteparină 2500 UI/zi) care nu necesită un control riguros al sistemului de hemostază.

Warfarină. În scopul profilaxiei trombozei venoase gestaționale poate fi indicată warfarina, prezentată în comprimate, câte 3 mg/zi. În legătură cu efectul potențial teratogenic warfarina poate fi folosită numai în perioada 13-36 săptămâni de sarcină.

Pentru ca tratamentul sindromului antifosfolipidic (SAF) să fie efectiv el trebuie inițiat preconcepțional și continuat în timpul sarcinii. Modalitățile de tratament de-

pind în mare măsură de gravitatea complicațiilor gestaționale, titrul anticorpilor antifosfolipidici și dereglările de hemostază asociate. Pentru managementul sindromului antifosfolipidic se propun următoarele protocoale:

Protocolul 1. SAF fără simptomatologie clinică

Condiție: Testul la anticorpii anticardiolipinici și lupus anticoagulant pozitiv în lipsa patologiei obstetricale sau somatice.

Recomandări: Testare repetată, peste 1 lună. Dacă testele rămân pozitive, cu o lună înainte de sarcină se poate administra aspirină în doză de 75 mg peste o zi. Se vor evita factorii trombogenici: fumatul, contraceptivele orale combinate). Tratamentul profilactic în timpul sarcinii va include antiagreganți: dipiridamol (curantyl) în doză de 75-150 mg/zi, sau pentoxifilină (trental) 300-600 mg/zi până la 12 săptămâni de sarcină.

Protocolul 2. SAF obstetrical moderat

Condiție: Asocierea anticorpilor antifosfolipidici cu patologie obstetricală moderată (infertilitate, până la 2 avorturi spontane precoce în anamneză), în absența patologiei somatice și complicațiilor trombotice.

Recomandări: La etapa preconcepțională (cu o lună înainte de planificarea sarcinii) se indică aspirină 75-80 mg/zi în asociere cu prednisolon 2,5 mg/zi. Se vor evita factorii trombogenici: fumatul, contraceptivele orale combinate). Tratamentul profilactic în timpul sarcinii va include asocierea antiagreganților (dipiridamol, sau pentoxifilină) în asociere cu aspirină 75-80 mg/zi în asociere cu prednisolon 2,5-5,0 mg/zi și poate fi continuat până la 16 săptămâni de sarcină.

Protocolul 3. SAF obstetrical sever

Condiție: Asocierea anticorpilor antifosfolipidici cu anamneză obstetricală complicată (eșecuri repetate ale procedurii FIV, sau mai mult de 3 avorturi spontane precoce în anamneză, sau istoric de sarcină oprită în al doilea trimestru de sarcină, retard în dezvoltarea intrauterină a fătului, preeclampsie severă până la 34 săptămâni de sarcină).

Recomandări: La etapa preconcepțională (cu o lună înainte de planificarea sarcinii) se indică aspirină 75-80 mg/zi și prednisolon 5 mg/zi care vor fi continuate și în timpul sarcinii. Suplimentar se poate indica plasmaferază, infuzia imunoglobulinei G în doză de 200-400 mg/kg cu 2 săptămâni înainte de concepere. Din momentul în care este diagnosticată sarcina se indică: heparină nefracționată - minidoze sau heparine cu greutate moleculară mică, în doză profilactică.

Protocolul 4. SAF obstetrical asociat cu episoade tromboembolice

Condiție: Asocierea anticorpilor antifosfolipidici cu anamneză obstetricală complicată și episoade tromboembolice venoase sau arteriale (ictus cerebral, infarct miocardic, tromboflebită ș.a/).

Recomandări: La pacientele anamneza morbidității gestaționale asociate cu tromboză venoasă sau arterială preconcepțional (cu o lună înainte de concepere) se recomandă terapia cu aspirină în doză joasă 80 mg/zi, prednisolon 5 mg/zi în combinație cu heparină nefracționată 5000-10000 U fiecare 12 ore, sau heparină cu densitate

joasă (enoxaparină 20 mg/zi, sau dalteparină 2500 UI/zi), sau warfarină 3 mg/zi. Suplimentar se poate indica plasmafereză, infuzia imunoglobulinei G în doză de 200-400 mg/kg cu 2 săptămâni înainte de concepere. Tratatamentul cu corticosteroizi va continua și în timpul sarcinii (în doză de 5 mg/zi). Folosirea corticosteroizilor în doze mari neargumentată se poate asocia cu diverse complicații materne (diabet gestațional, hipertensiune) și fetale, de aceea trebuie evitată. Heparina cu densitate joasă este răspândită în tratamentul AFS prin avantajele că necesită doar o singură doză pe zi, și că riscurile trombocitopeniei, hemoragiei și osteoporozei sunt mai reduse. Doza inițială de enoxaparină este de 1 mg/kg și a dalteparinei de 50 U/kg. Tratatamentul trebuie inițiat cât mai curând posibil de când este stabilită sarcina. Tratatamentul cu heparină e continuat până la 36 săptămâni de sarcină. Warfarina trebuie evitată în termenele de sarcină 6-12 de gestație, din cauza efectului teratogenic. De aceea terapia inițială trebuie să fie în favoarea heparinei nefracționate și celei cu densitate joasă, urmată (după 12 săptămâni) de warfarină. În caz de evidențe ale trombozelor recurente terapia cu heparină poate fi combinată cu aspirina. Infuzia imunoglobulinei câte 1-2 g/kg fiecare lună în timpul sarcinii este mai efektivă decât aspirina și heparina în prevenirea avortului spontan atribuit sindromului antifosfolipidic. Plasmafereza și administrarea imunoglobulinei G (200-400 mg/fiecare 4 săptămâni) poate îmbunătăți evoluția sarcinii în cazurile foarte complicate.

Bibliografie

1. ACOG Practice Bulletin #68: Antiphospholipid Syndrome. *Obstet Gynecol.*, 2005, vol. 106, p. 1113.
2. American Society for Reproductive Immunology Antiphospholipid Antibody Committee. A rational basis for antiphospholipid antibody testing and selective immunotherapy in assisted reproduction: a rebuttal to the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee opinion. *Fertility and Sterility*, 2000, vol. 74, p. 631-633.
3. Backos M., Rai R., Regan L. Antiphospholipid antibody and infertility. *Hum Fertil.* 2002, vol. 5, no. 1, p. 30-34.
4. Balasch J., Creus M., Fabregues F., Font J., Martorell J., Vanrell J.A. Intravenous immunoglobulin preceding in vitro fertilization-embryo transfer for patients with repeated failure of embryo transfer. *Fertil Steril.*, 1996, vol. 65, p. 655-658.
5. Bates S.M, Greer, I.A, Pabinger I. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). 2008, p. 133, 844.
6. Birdsall MA, Lockwood GM, Ledger WL, Johnson PM, Chamley LW. Antiphospholipid antibodies in women having *in vitro* fertilization. *Human Reproduction*, 1996, vol. 11, p. 1185-1189.
7. Birdsall M.A, Lockwood G.M, Ledger W.L, Johnson P.M, Chamley L.W. Antiphospholipid antibodies in women having in-vitro fertilization. *Hum Reprod.*, 1996, vol. 11, p. 1185-1189.
8. Bronson R. Immunology and reproductive medicine. *Hum Reprod.*, 1995, vol. 10, p. 755-757.
9. Coulam C.B, Krysa L.W., Bustillo M. Intravenous immunoglobulin for in-vitro fertilization failure. *Hum Reprod.*, 1994, vol. 9, p. 2265-2269.
10. Cervera and Balasch Carp H.J., Shoenfeld Y. Anti-phospholipid antibodies and infertility. *Clin Rev Allergy Immunol.*, 2007, vol. 32, p. 159-161.
11. Coulam C.B., Kaider B.D., Kaider A.S., Janowicz P., Roussev R.G. Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET. *J Assist Reprod Genet.*, 1997, vol. 14, p. 603-608.
12. Denis A.L., Guido M., Adler R.D., Bergh P.A., Brenner C., Scott R.T. Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in *in vitro* fertilization patients. *Fertility and Sterility*, 1997, vol. 67, p. 1084-1090.
13. Egbase P.E., Al Shahrhan M., Diejomaoh M., Grudzinkas J.G. Antiphospholipid antibodies in infertile couple with two consecutive miscarriages after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum. Reprod.*, 1999, vol. 14, no. 6, p. 1483-1486.
14. Empson M., Lassere M., Craig J.C., Scott J. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials. *Obstet Gynecol.*, 2002, vol. 99, p. 135-144.
15. Giannakopoulos B., Passam F., Ioannou Y., Krilis S.A. How we diagnose the antiphospholipid syndrome. *Blood* 2009; 113:985 Gharavi AE, Pierangeli SS, Harris EN. Mechanisms of pregnancy loss in antiphospholipid syndrome. *Clin Obstet Gynecol.*, 2001, vol. 44, p. 11-19.
16. Hornstein M.D., Davis O.K., Massey J.B., Paulson R.J., Collins J.A. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril.*, 2000, vol. 73, no. 2, p. 330-333.
17. Kutteh W.H. Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, vol. 174, p. 1584-1589.
18. Levy R.A., Avvad E., Oliveira J., Porto L.C. Placental pathology in antiphospholipid syndrome, 1998, vol. 7, p. 81-85.
19. Lockwood C.J, Romero R., Feinberg R.F., Clyne L.P., Coster B., Hobbins J.C. The prevalence and biologic significance of lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in a general obstetric population. *Am J Obstet Gynecol.*, 1989, vol. 161, p. 369-373.
20. Matsubayashi M., Sugi T., Arai T., Kondo A., Suzuki T., Izumi S.I. Different antiphospholipid antibody specificities are found in association with early repeated pregnancy loss versus recurrent in-vitro fertilization failure patients. *Am J Reprod Immunol.*, 2001, vol. 46, no. 5, p. 323.
21. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.*, 2006, vol. 4, p. 295.
22. Mwanda O.W. Lupus anticoagulants: pathophys-

iology, clinical and laboratory associations: a review. East Afr Med J, 2003, vol. 80, no. 11, p. 564-568.

23. Ogishima D., Matsumoto T., Nakamura Y. Placental pathology in systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. Pathol Int., 2000, vol. 50, p. 224.

24. Opatrny L., David M., Kahn S.R. Association between antiphospholipid antibodies and recurrent fetal loss in women without autoimmune disease: A metaanalysis. J Rheumatol, 2006, vol. 33, p. 2214.

25. Porter T.F. Antiphospholipid antibodies and infertility. Clin Obstet Gynecol., 2001, p.29-44.

26. Quenby S., Mountfield S., Cartwright J.E., Whitley G.S., Chamley L., Vince G. Antiphospholipid antibodies prevent extravillous trophoblast differentiation. Fertil Steril., 2005, vol. 83, p. 691-698.

27. Salmon J.E., Girardi G., Holers V.M. Complement activation as a mediator of antiphospholipid antibody induced pregnancy loss and thrombosis. Ann Rheum Dis., 2002, vol. 61, p. 46-50.

28. Sebire N.J., Fox H., Backos M., Rai R., Paterson C., Regan L. Defective endovascular trophoblast invasion in primary antiphospholipid antibody syndrome-associated early pregnancy failure. Hum Reprod., 2002, vol. 7, p. 1067-1071.

29. Sebire N.J., Backos M., Gaddal EL. S., Goldin R.D., Regain L. Placental pathology, antiphospholipid antibodies and pregnancy outcome in recurrent miscarriage patients. Obstet Gynaecol., 2003, vol. 101, p. 258-263.



BIBLIOTECA COCHRANE



PROGRAMUL DE SĂNĂTATE PENTRU FEMEII ÎNDRUMĂRI ȘI PROTOCOALE NAȘTEREA PREMATURĂ/TOCOLIZA

Revizuit în ianuarie 2007

Definiția nașterii premature. Nașterea prematură este definită a fi contracțiile regulate ale uterului asociate cu schimbări cervicale la un termen de până la 37 de săptămâni de gestație.

Orice semne și simptome ale nașterii premature trebuie să fie documentate împreună cu durata acestor simptome. Simptomele pot include crampe abdominale (cu sau fără diaree), sângerare vaginală, membrane rupte, durere lombară joasă acută, senzație de presiune în bazin/vagin, schimbări ale eliminărilor vaginale.

Politica. Medicii de familie și moașele trebuie să obțină **consultatia** unui specialist obstetrician în cazul nașterii premature la pacienta cu termen de până la 36 de săptămâni sau cu ruptură prematură de membrane până la 36 de săptămâni.

Managementul pericolului de naștere prematură

A. Consultatie prin telefon

Dacă femeia la care apar semne sau simptome de pericol de naștere prematură contactează Secția de obstetrică și ginecologie prin telefon, atunci aceasta poate să primească următoarele sfaturi:

- Să se culce pe partea stângă și să se odihnească în această poziție timp de o oră.

- Organismul trebuie rehidratat dacă volumul de lichid consumat de pacientă s-a micșorat.

- Dacă simptomele dispar peste o oră, atunci pacienta poate să revină la activitatea ușoară și să informeze medicul despre acestea la următoarea vizită prenatală.

- Dacă simptomele nu dispar după o oră de odihnă sau dacă acestea revin, pacienta trebuie să contacteze prin telefon medicul său.

- Pacienta trebuie sfătuită să meargă imediat la spital:

- dacă simptomele devin mai acute în decursul unei ore de odihnă;

- dacă apar sângerări vaginale sau scurgeri de lichid;

- dacă simte presiune în bazin sau observă o schimbare a eliminărilor vaginale;

- dacă se simte îngrijorată sau speriată de ceea ce se întâmplă.

- B. Prezentarea la Secția de obstetrică și ginecologie**

- Analiza inițială poate să includă etapele menționate mai sus în secțiunea Consultații prin telefon.

- Determinarea duratei, frecvenței și puterii con-

tracțiilor.

- Monitorizarea ratei bătăilor inimii la făt prin intermediul monitorizării electronice continue timp de cel puțin 20 de minute.

- Medicul va face un test de fibronectină fetală sau testul actim partus (rezultatele studiului clinic încă nu au fost publicate).

- Se va efectua o testare pentru streptococul de grup B.

- Medicul va efectua o examinare pelviană manuală.

- Se va hotărî asupra planului de conduită, de exemplu: observarea vs. terapia tocolitică (Anexa A – Arborele de decizie)

- Tuturor gravidelor cu termenul de sarcină între 23 și 33 de săptămâni li se administrează betametazonă.

Examinarea pelviană manuală nu se va efectua până la obținerea mostrelor corespunzătoare, de exemplu: culturi, fibronectină fetală sau ACTUM plus (introducere temporară a rezultatului de studii clinice). Examinarea manuală nu se va efectua în cazul sângerărilor vaginale abundente, poziției necunoscute a placentei sau a membranelor rupte, dacă nu este solicitată de către medic.

Deciziile cu privire la observare vs. tocoliză depind de următorii factori:

- Vârsta de gestație
- Dilatarea cervicală
- Frecvența și intensitatea contracțiilor
- Alte probleme ale fătului și mamei

Tocoliza pentru prevenirea nașterii premature

Scop. S-a demonstrat că terapia tocolitică prelungeste sarcina pentru a asigura beneficiul administrării antenatale de glucocorticoizi pentru maturitatea plămânilor fătului.

1. Terapia tocolitică poate juca rol în transportarea sigură a mamei diagnosticate cu naștere prematură spre instituția de asistență medicală terțiară.

Îndrumări pentru practica clinică

1. Terapia tocolitică se va aplica doar la un termen de 23 - 33 săptămâni complete.

2. Terapia tocolitică se va aplica doar cu luarea în considerație a contextului clinic. Trebuie să fie luate în considerație complicațiile la mamă și făt.

3. Nu există dovezi care ar confirma că terapia tocolitică are efect în cazul gestației multiple, în prezența membranelor rupte sau dilatării cervicale >4 cm. Totuși, în asemenea circumstanțe, terapia tocolitică poate contribui la întârzierea nașterii cu scopul de a spori beneficiul terapiei cu glucocorticoizi.

4. Nu există dovezi în favoarea terapiei tocolitice prelungite (>48 ore).

5. Echipa de medici neonatologi trebuie să fie informată cât mai devreme posibil, dacă nașterea prematură este probabilă. Ar putea fi necesar o consultație perinatală.

Contraindicații generale pentru tocoliză

1. Perioada de gestație nepotrivită, de exemplu <23 de săptămâni sau >34 de săptămâni de gestație

2. Boală internă cum ar fi:

- hipertensiune gestațională severă
- diabet zaharat necontrolat
- boală cardiacă (infarct miocardic recent, hipertensiune pulmonară, tahiaritmie)

- corioamnionită

- utilizare cu precauție la pacientele cu circulația renală neregulată.

3. Hemoragia antepartum activă

4. Complicații la făt:

- deces intrauterin al fătului sau stare invariabilă

- suferință fetală (care poate să includă anomalii fetale și/sau restricție de creștere intrauterină suspectată)

- analiză a fătului cu rezultate nefavorabile.

5. Alergie cunoscută la agentul tocolitic ales.

Agenti tocolitici

Mai jos sunt menționați câțiva agenți tocolitici care au fost utilizați sau sunt studiați:

- Inhibitori sintetici de prostaglandină (indometacină, naproxen) - Anexa B

- Blocanți ai canalelor de calciu (nifedipină, nicardipină)

- Nitroglicerina – Anexa C

Toți agenții menționați mai sus au efecte adverse potențiale la mamă și făt. Aceștia se vor utiliza doar în cazul în care beneficiul depășește riscul.

Steroizi

- Betametazonă (Anexa D)

Anexa B

Protocolul de administrare a indometacinei

Farmacologie. Indometacina este un antiinflamator nesteroid care acționează prin inhibiția sintezei de prostaglandine. Aceasta este complet absorbită după administrarea orală sau rectală. Nivelele maxime în ser pot fi observate în decurs de 2 ore de la administrare; perioada de înjumătățire constituie 3-11 ore.

Precauții

- Are loc un transfer rapid și complet al medicamentului la făt.

- Indometacina cu terapie prelungită poate cauza constricția ductului arterial la făt.

- Terapia cu o durată de peste 48 de ore poate cauza oligohidramnioză și disfuncție trombocitară și a fost asociată cu creșterea numărului de cazuri de hipertensiune pulmonară neonatală, duct arterial persistent, hemoragie intraventriculară și enterocolită necrotizantă.

Contraindicații

- La mamă

- leziuni gastrointestinale preexistente (ulcere)

- alergii cunoscute la AINS (medicamente antiinflamatoare nesteroidiene) sau salicilați

- disfuncții ale coagulării sau terapie trombolitică

- disfuncție renală sau hepatică

A. La făt

- ≥ 32 săptămâni de gestație

- oligohidramnioză preexistentă

- suferință fetală inclusiv RCI (restricție de creștere intrauterină) și anomalii la făt

Notă: Vezi „Contraindicații generale pentru tocoliză” la

pagina 3.

Efecte adverse:

B. La mamă

- greață
- arsură la stomac
- durere de cap
- amețeală
- tinitus
- episoade psihotice
- edem pulmonar

C. La făt

- constricție timpurie/închiderea ductului arterial
- insuficiență renală temporară
- disfuncție trombocitară până la excretarea medicamentului (observată de cele mai multe ori la nou-născuți)

Protocole

1. Medicul va examina pacienta privind nașterea prematură și va explica pacientei și familiei necesitatea administrării și efectul medicamentului.

2. Medicul va prescrie rețete specificând doza, calea de administrare, timpul administrării și analizele necesare, de exemplu:

- Hemograma completă, ultrasonografie/analiză la făt pentru determinarea volumului de lichid, inclusiv efectuarea studiului Doppler al fluxului
 - 100 mg pe q12h de indometacină
- Cel mult 4 doze
- Durata maximă a tratamentului constituie 48 de ore
- Dacă depășește 72 de ore, este necesară analiza obstetrică cu ultrasunete și studiul Doppler al fluxului.
- Examinare în vederea determinării permeabilității ductului arterial.
- Dacă tratamentul cu indometacină a fost sau se consideră că a depășit durata de 72 de ore este necesară o consultație perinatică.

Referințe

1. Tocolysis for the Prevention of Preterm Labour. Calgary Regional Health Authority Maternal Newborn Services Policies & Procedures, august 1999.

2. Abramov Y, Nadjari M, Weinstein D, Ben-Shachar I, Plotkin V, Ezra Y. Indomethacin for Preterm Labor: A Randomized Comparison of Vaginal and Rectal-Oral Routes. *Obstet Gynecol* 2000; 95:482-486.

Anexa C

Nitroglicerina

Utilizarea nitroglicerinei în diferite forme (plasture transdermal, bolus IV sau infuzie, spray nazal, sublingual) se testează pe scară largă ca agent tocolitic pentru urgențe obstetrice. Capital Health Region actualmente participă la Studiul canadian de administrare a nitroglicerinei la naștere prematură (GTN) pentru a evalua eficiența plasturei transdermal cu nitroglicerina în caz naștere prematură și protocolul dat se bazează pe acel protocol de studiu. Pentru a fi inclusă în acest studiu, pacienta nu trebuie să fi primit nici un fel de alte tocolitice. Administrarea steroizilor și antibioticilor nu constituie un criteriu de excludere. La administrarea acestei forme

de tocoliză, pacienta va avea nevoie să fie transferată la RAH pentru a fi inclusă în protocolul de studiu. La acest moment, nitroglicerina nu trebuie să fie administrată în caz de naștere prematură în afara protocolului de studiu. Dacă va fi posibilă transferul cu scopul de a participa la studiu, atunci va trebui să fie obținut acordul pentru transfer.

Farmacologie

Nitroglicerina, donator de oxid nitric, este un relaxant endogen puternic al mușchilor neted. Este folosită în calitate de relaxant al uterului pentru alte cazuri obstetrice cum ar fi versiunea cefalică externă, eliminarea placentei reținute.

Efecte adverse potențiale

- hipotensiune la mamă
- durere de cap
- tahicardie la făt
- hipotensiune la făt/neonatală

Protocolul de studiu

A. Criteriile de includere

- 24-32 de săptămâni de gestație
- cel puțin 4 contracții la 20 de minute; ȘI
- schimbare cervicală (schimbare a scorului Bishop sau scorul Bishop >6)

B. Criteriile de excludere

- Orice afecțiune la mamă sau la făt ce necesită naștere de urgență
- Gestație multiplă
- Ruperea antenatală prematură membranelor (PPROM)
- Deces intrauterin al fătului sau anomalii fatale la făt
- Dilatare cervicală >8 cm
- Tratament cu un alt agent tocolitic în decurs de 24 de ore
- Participare anterioară la acest test
- Sensibilitate cunoscută la nitroglicerina
- Lipsa acordului.

C. Metodă

1. Examinați și analizați lungimea colului uterin, ștergerea și dilatarea și calculați scorul Bishop.

2. Începeți injectarea bolusului IV (NG sau RL) în decurs de 30-60 minute în calitate de profilaxie împotriva posibilei hipotensiuni la mamă indusă de trinitroglicerina.

3. Repetați examinarea cervicală după administrarea bolusului IV (30-60 minute) pentru analiza schimbării (de exemplu scorul Bishop crește în comparație cu examinarea inițială).

4. Dacă femeia este eligibilă pentru (adică aceasta satisface criteriile de includere/excludere) și și-a dat acordul să participe la studiu (acordul informat trebuie să fie semnat), aceasta va fi distribuită în mod aleatoriu pentru administrarea transdermală a trinitroglicerinei (0,4 mg/o) sau a plasturei placebo.

5. Administrați corticosteroidul – betametazonă (vedeți protocolul).

Pentru instrucțiuni complete vedeți protocolul de studiu actual.

D. Monitorizare:

1. Monitorizarea continuă a ratei bătăilor inimii la făt în decursul primelor 4 ore de tratament, iar apoi intermitentă la discreția medicului asistent.

2. Monitorizare la mamă BP q15 min. x 1 oră, q30-60 min. x 4 oră, apoi q4h.

Anexa D

Administrare antenatală de glucocorticoizi pentru maturizarea fătului

Introducere

Terapia cu glucocorticoizi reduce frecvența sindromului de distresă respiratorie (SDR), hemoragia intraventriculară (HIV) și mortalitatea neonatală la nou-născuți cu greutatea mai mică decât 2500 gr. În anul 1994 Institutele Naționale de Sănătate (NIH) din SUA au ajuns la concluzia că glucocorticoizii antenatali micșorează incidența SDR la copiii născuți între 29-34 de săptămâni de gestație și reduc severitatea SDR la 24-28 săptămâni de gestație. Glucocorticoizii reduc mortalitatea și incidența HIV la copiii născuți la 24-28 săptămâni de gestație.

Dexametazona și betametazona s-au dovedit a aduce beneficiile menționate mai sus. Dexametazona a fost asociată cu incidența sporită de complicații neurologice.

Societatea Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada (SOGS) și Colegiul American al Obstetricienilor și Ginecologilor (ACOG) susțin recomandările Comitetului de consens al NIH:

- Beneficiile administrării antenatale de glucocorticoizi la fătul cu risc de naștere prematură predomină asupra riscurilor potențiale. Aceste beneficii includ reducerea riscului de SDR, mortalitate și HIV.
- Toate femeile cu perioada de gestație între 24 și 34 săptămâni cu risc de naștere pot fi supuse terapiei antenatale cu glucocorticoizi.
- Rasa, sexul fătului și accesibilitatea terapiei cu surfactant nu trebuie să influențeze decizia de a utiliza terapia cu glucocorticoizi.
- Femeile eligibile pentru terapia cu agenți tocolitici trebuie să fie eligibile pentru administrarea glucocorticoizilor antenatali.
- Tratamentul trebuie să conste din două doze de betametazonă de 12 mg. administrate intramuscular (IM) cu intervalul de 24 de ore.
- Beneficiile optime apar după 24 de ore de la inițierea tratamentului.
- Tratamentul de <24 ore mai este asociat cu reducerea semnificativă a mortalității neonatale.
- La femeile cu sarcina complicată, care este probabil să nască înainte de 34 de săptămâni se recomandă administrarea glucocorticoizilor.

Beneficii

Beneficiul cel mai mare este reducerea considerabilă a SDR. Un singur curs de administrare a corticosteroizilor antenatali (CSA) reduce riscul SDR de la 46 la 20 de procente la copiii născuți înainte de 32 de săptămâni. Reducerea HIV și mortalității neonatale, necesitatea redusă de terapie cu surfactant, stabilitatea circulatorie îmbunătățită și cerință redusă de oxigen și ventilație mecanică.

Riscuri

CSA par să aibă puține efecte adverse. Nu există dovezi ale ratelor sporite de infectare la nou-născuți, inclusiv cazurile de ruptură prematură a membranelor. Nu s-a înregistrat nici o scădere clinic relevantă de secreție adrenală de cortizol cu un singur curs de CSA. În majoritatea cazurilor nu a apărut nici un risc sporit de afecțiune de neurodezvoltare, reflectate în prevalența mai mare a deficiențelor de învățare, comportament, mișcare sau tulburări senzoriale. Un studiu de analiză ulterioară efectuat în decurs de 12 ani nu a indicat diferențe semnificative în funcțiile de creștere, funcționarea plămânilor, funcțiile neurologice și oftalmologice la copiii care au primit CSA în comparație cu cei cărora nu li s-a administrat SCA.

Efectele adverse potențiale la mamă includ:

- Infecția
- Intoleranța accentuată de glucoză/hiperglicemie
- Edem pulmonar

Protocoale

SCA este recomandat pentru femeile cu perioada de gestație între 24 și 34 de săptămâni.

Dozare

2 doze de betametazonă a câte 12 mg. administrate intramuscular cu intervalul de 24 de ore.

Precauții

- Evitați efectuarea analizei glucozei timp de 48 de ore
 - Fiind administrat femeilor cu diabet zaharat, ar putea fi necesară schimbarea tratamentului antidiabetic.
 - Va spori nivelul de leucocite
 - În luna august 2000, Institutele Naționale de Sănătate (NIH) din Statele Unite ale Americii au făcut unele recomandări împotriva cursurilor repetate de administrare a glucocorticoizilor. Recomandările făcute în anul 1994 mai sunt încă valabile, dar sunt reformulate. „Toate femeile însărcinate cu perioada de gestație între 24 și 34 de săptămâni cu riscul de naștere prematură în decurs de 7 zile trebuie să fie considerate candidate pentru tratamentul antenatal cu un singur curs de glucocorticoizi”.
- „Cursurile multiple cu administrare antenatală de glucocorticoizi pentru studiul de naștere prematură” (MACS), un studiu randomizat multicentru, dublu orb actualmente se desfășoară pentru a determina eficiența cursului multiplu de CSA pentru femeile care mai au riscul sporit de naștere prematură pentru șapte sau mai multe zile. La moment rezultatele acestui test nu sunt disponibile.

Referințe:

1. Aghajafari F et al. Multiple Courses of Antenatal Glucocorticoids for Preterm Birth. J SOGC 2000; 22 (3):213-218.
2. Antenatal Glucocorticoid Therapy for Fetal Maturation. SOGC Policy Statement, dec. 1995.
3. Mitchell, S. Repeated Antenatal Steroids May Increase Neonatal Neurotoxicity, Mortality Risk. Reuters Medical News, Medscape Women's Health, aug. 18, 2000.

MONITORIZAREA ACTIVĂ A ETAPEI A TREIA A TRAVALIULUI: PREVENIREA ȘI TRATAMENTUL HEMORAGIEI POSTPARTUM

Nr. 235, octombrie 2009 (În locul nr. 88, aprilie 2000)

Obiectivul: A revizui aspectele clinice ale hemoragiei postpartum (HPP) și a indica linii directoare de asistență a clinicienilor în prevenirea și monitorizarea HPP. Aceste linii directoare vin să actualizeze ghidul anterior al Societății Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada (SOGC) de practică clinică despre HPP publicat în luna aprilie 2000.

Dovezi: bazele de date Medline, PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, ACP Journal Club și BMJ Clinical Evidence au fost revizuite pentru a extrage articole relevante ce țin de studiile randomizate controlate (SRC), reviste sistematice și ghiduri de practică clinică publicate în perioada 1995-2007. Fiecare articol a fost analizat din punct de vedere al importanței sale; întregul text al articolelor a fost inclus în cazul în care acesta prezenta importanță. Fiecare articol complet a fost estimat critic utilizând Scala lui Jadad și nivelurile de definiții ale dovezilor ale Grupului canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care).

Cuvinte cheie: prevenire, hemoragie, obstetrică, hemoragie obstetrică

Acest document reflectă realizările clinice și științifice actuale la data publicării acestuia și poate fi modificat. Informația nu ar trebui să fie interpretată ca fiind una ce dictează un curs exclusiv de tratament sau o procedură ce trebuie urmată. Instituțiile locale pot impune unele amendamente la aceste opțiuni. Acestea trebuie să fie bine documentate în cazul în care sunt modificate la nivel local. Nici o informație expusă în acest document nu poate fi reprodusă în nici într-o formă fără permisiunea prealabilă în formă scrisă a SOGC.

Valori: Calitatea dovezilor a fost estimată utilizând criteriile Grupului canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care).

Sponsor: Societatea Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada.

Recomandări

Prevenirea hemoragiei postpartum

1. Monitorizarea activă a etapei a treia a travaliului (MAETT) reduce riscul HPP și ar trebui oferită și recomandată tuturor femeilor. (I-A)

2. Oxitocina (10 IU) administrată intramuscular este medicamentul și metoda preferată pentru prevenirea HPP

la femeile ce nasc pe cale vaginală cu risc redus. Asistenții medicali ar trebui să administreze acest medicament după nașterea umărului anterior. (I-A)

3. Infuzia intravenoasă de oxitocină (20 - 40 IU la 1000 ml, 150 ml pe oră) prezintă o alternativă acceptabilă pentru MAETT. (I-8)

4. Un bolus IV de oxitocină, 5-10 IU (administrat peste 1- 2 minute) poate fi folosit în vederea prevenirii HPP după nașterea vaginală, dar acesta nu este recomandat cu acest interval de timp în cazul intervenției cezariene electivă (II-B)

5. Ergonovina poate fi administrată pentru a preveni HPP, dar poate fi considerată ca o a doua opțiune după oxitocină din cauza riscului mai mare al efectelor adverse materne și necesității eliminării manuale a placentei reținute. Ergonovina este contraindicată pacienților hipertensive. (I-A)

6. Carbetocina cu doza de 100 mg administrată ca bolus IV peste 1 minut, ar trebui să fie utilizată în locul infuziei continue de oxitocină în cazul intervenției cezariene electivă în vederea prevenirii HPP și reducerii necesității de administrare a uterotonicelor terapeutice. (I-B)

7. La femeile ce nasc pe cale vaginală cu 1 factor de risc pentru HPP, carbetocina cu doza de

100 mg IM reduce necesitatea aplicării masajului uterin pentru a preveni HPP în raport cu infuzia continuă de oxitocină. (I-B)

8. Ergonovina cu doza de 0,2 mg IM și misoprostolul cu doza de 600-800 mg administrat oral, sublingual sau rectal pot fi oferite în calitate de alternativă femeilor cu naștere vaginală în cazul în care oxitocina nu este disponibilă. (II-1B)

9. Dacă este posibil, pensarea întârziată a cordonului cu cel puțin 60 de secunde este mai preferabilă decât pensarea timpurie la copiii prematuri (cu vârsta de gestație de <37 săptămâni), întrucât hemoragia intraventriculară este mai puțin pronunțată și există o necesitate mai redusă în aplicarea transfuziei la copiii cu pensare întârziată (I-A)

10. La copiii născuți la termen, riscul sporit posibil de icter neonatal, ce necesită fototerapie, trebuie să fie estimat în raport cu beneficiul fiziologic al nivelului mai ridicat de hemoglobină și fier până la vârsta de 6 luni condiționat de pensarea întârziată a cordonului. (I-C)

Tabelul 1.

Cheia declarațiilor cu privire la dovezi și clasificarea recomandărilor utilizând clasificarea propusă de Grupul canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care)

Calitatea analizei dovezilor*

I: Dovezi obținute în urma a cel puțin unui studiu randomizat controlat în mod adecvat

11-1: Dovezi obținute în urma studiilor controlate bine planificate fără randomizare

11-2: Dovezi obținute în urma studiilor de cohortă (prospective sau retrospective) sau de tip caz-control, cu preferință de la mai mult de un centru sau grup de cercetare

11-3: Dovezi obținute în urma comparațiilor între timpul și locurile cu sau fără intervenție. Rezultatele dramatice ale experiențelor necontrolate (cum ar fi rezultatele tratamentului cu penicilină din anii 1940') ar putea de asemenea să fie incluse în această categorie

III: Opiniile autorităților respective bazate pe experiența clinică, studiile descriptive sau rapoartele comitetelor de experți

Clasificarea recomandărilor †

A. Sunt dovezi favorabile pentru a recomanda acțiunea clinică preventivă

B. Sunt dovezi justificabile pentru a recomanda acțiunea clinică preventivă

C. Dovezile existente sunt controversate și nu permit a face vreo recomandare în favoarea sau contra aplicării acțiunii clinice preventive; totuși, alți factori pot influența luarea deciziei

D. Sunt dovezi justificabile pentru a nu recomanda acțiunea clinică preventivă

E. Sunt dovezi bune pentru a nu recomanda acțiunea clinică preventivă

L. Nu sunt dovezi suficiente (în ceea ce privește cantitatea sau calitatea) pentru a face recomandări; totuși alți factori pot influența luarea deciziei

* Calitatea dovezilor raportate în acest ghid a fost adaptată din Criteriile de evaluare a dovezilor descrise în publicația Grupului canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care).

† Recomandările incluse în acest ghid au fost adaptate din Clasificarea recomandărilor descrise în publicația Grupului canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care).

11. Nu sunt dovezi precum că, la o naștere fără complicații și hemoragie, intervențiile în vederea accelerării eliminării placentei înainte de 30-45 minute obișnuite, vor reduce riscul PHH. (II-2C)

12. Drenajul sângelui placentar prin cordon nu poate fi recomandat în calitate de practică de rutină, deoarece dovezile în favoarea reducerii duratei etapei a treia a travaliului se limitează la femeile, cărora nu li s-a administrat oxitocină ca parte a măsurilor de monitorizare a etapei a treia. Nu există dovezi precum că această intervenție previne HPP. (II-1C)

13. Administrarea injecției de misoprostol (800 mg) sau oxitocină (10-30I IU) în cordonul ombilical poate fi considerată o intervenție alternativă înainte de eliminarea manuală a placentei. (II-2C)

Tratamentul HPP

14. Pentru a estima pierderile de sânge, clinicienii ar trebui să utilizeze cu preferință indici clinici (semne și simptome) decât metoda vizuală de estimate. (III-B)

15. Monitorizarea HPP continuă necesită o abordare multidisciplinară, care implică menținerea stabilității hemodinamice în timpul identificării și tratării simultane a cauzei pierderii de sânge. (III-C)

16. Toate secțiile de obstetrică ar trebui să dispună de echipament pentru cazuri de urgență pentru a monitoriza în mod regulat HPP ce conține echipament corespunzător. (II-2B)

17. Dovezile în favoarea beneficiului factorului VII recombinant activ au fost colectate în foarte puține cazuri de HPP masivă. Din această cauză acest agent nu poate fi recomandat ca parte a practicii de rutină (II-3L)

18. Tamponada uterină poate prezenta o intervenție eficientă și eficace aplicată pentru a monitoriza temporar HPP activă acuzată de atonia uterină, care nu a prezentat nici o schimbare în urma tratamentului medical. (III-L.)

19. Tehnicile chirurgicale cum ar fi ligatura arterei iliace, suturile de compresie și histerectomia ar trebui să fie aplicate pentru monitorizarea HPP rezistente la tratament medical. (III-B)

Recomandările au fost cuantificate utilizând evaluarea ghidurilor cu privire la dovezi elaborate de Grupul canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care). (Tabelul 1)

ABREVIERI

MAETT monitorizarea activă a etapei a treia a travaliului

HPP hemoragie postpartum

SCR studiu controlat randomizat

J Obstet Gynaecol Can 2009; 31 (10):980-993

INTRODUCERE

Hemoragia postpartum este cauza principală a mortalității materne în toată lumea cu o rată anuală estimată de 140 000, sau 1 deces matern la fiecare 4 minute.¹ HPP survine în 5% de nașteri și în mare parte este cauza mortalității materne.^{2,3} Majoritatea acestor decese au loc în decursul a 4 ore de naștere, ceea ce indică că acestea sunt consecințele etapei a treia a travaliului.^{4,5} HPP nefatală are ca rezultat intervenții ulterioare, anemie cauzate de deficitul de fier, infarctul hipofizar (Sindromul Sheehan) însoțit de lactație redusă, expunere la produsele sanguine, coagulopatie și afectarea organelor cu hipotensiune și șoc asociat.

Din moment ce toate femeile parturiente sunt expuse riscului HPP, asistenții medicali au nevoie de cunoștințe și abilități pentru a practica monitorizarea activă a etapei a treia a travaliului în vederea prevenirii HPP și recunoașterii, evaluării și tratării pierderii excesive de sânge.

Tabelul 2.

Semnele și simptomele șocului cauzat de pierderea de sânge

Gradul șocului	Pierdere de sânge	Semne și simptome
Mic	< 20%	Diaforeză Reumplere capilară sporită Membre reci Frică
Moderat	20-40%	Mai sus de plus Tahicardie Tahipnee Hipotensiune posturală Oligurie
Sever	> 40%	Mai sus de plus Hipotensiune Agitație/confuzie Instabilitate hemodinamică

DEFINIȚIA HPP

HPP primară este definită ca o scurgere de sânge excesivă, ce are loc în primele 24 de ore după naștere. Tradițional HPP a fost definită ca un exces de pierdere de sânge de 500 ml după nașterea vaginală și 1000 ml după nașterea prin cezariană. În scopuri clinice, orice pierdere de sânge cu potențialul de a produce o instabilitate hemodinamică, ar trebui să fie considerată HPP. Cantitatea de sânge pierdut, necesară pentru a cauza starea de instabilitate hemodinamică, depinde de condiția preexistentă a femeii. Compromisul hemodinamic este mult mai probabil să apară în astfel de stări cum ar fi anemia (de exemplu deficitul de fier, talasemia) sau stări de contracție a volumului (de exemplu deshidratarea, hipertensiunea gestațională cu proteinurie).

Șocul hipovolemic⁶

Sângerarea excesivă, sau hemoragia, are ca rezultat pierderea netă a volumului de lichid intravascular și reducerea furnizării oxigenului către țesuturi și organe. Mecanismele fiziologice compensatorii cum ar fi tahicardia reflexă, vasoconstricția periferică și contractilitatea sporită a țesutului miocardic contribuie la menținerea perfuziei țesutului. Pierderea sporită de sânge rezultă în dereglări circulatorii, afectarea organelor terminale și decesul eventual.

Ideal ar fi ca asistenții medicali să poată stabili cantitatea de sânge pierdut pentru a estima volumul lichidului care necesită să fie înlocuit. Totuși cercetarea a arătat că clinicienii deseori subestimează volumul real pierdut.⁷ Semnele și simptomele prezentate în Tabelul 2 ar trebui să fie utilizate în cazul pacientei ce stă la pat pentru a estima cantitatea de sânge pierdut din moment ce, în general, gradul șocului corespunde cantității de sânge pierdut ce are drept rezultat acești indici clinici.⁶

Etiologia HPP

În ceea ce privește cauzele de bază ale HPP, ar putea fi utilă analiza după metoda a 4T:

- Tonul: atonia uterină, vezică dilatată
- Țesutul: placenta reținută și trombi
- Trauma: leziune vaginală, cervicală și uterină
- Trombina: coagulopatie (preexistentă sau dobândită)

Cea mai des întâlnită și importantă cauză a HPP este atonia uterină. Mecanismul protector primar de hemostază imediată după naștere este contractarea miometrială ce cauzează ocluzia vaselor sanguine din uter, așa numite „living ligatures” (suturi fiziologice) ale uterului. Astfel circulația sanguină din spațiul vascular spre cavitatea uterină prin țesutul miometrial este reținută.

Asistenții medicali de la maternitate ar trebui să recunoască factorii de risc al HPP în baza metodei a 4T prezentate în Tabelul 3 și să ia măsuri corespunzătoare.

PREVENIREA HPP

MAETT implică intervenții de asistență în eliminarea placentei cu scopul de a preveni sau a reduce pierderea de sânge. Intervențiile includ administrarea uterotonicelor, pensarea cordonului ombilical și tracțiunea controlată a cordonului. În raport cu monitorizarea expectativă sau fiziologică, eliminarea spontană a placentei este permisă cu intervenție ulterioară, dacă aceasta e necesară, care implică masajul uterin sau aplicarea uterotonicelor.

Meta-analiza lui Prendiville și a colegilor⁸ a demonstrat beneficiile aduse de MAETT în prevenirea și reducerea HPP după nașterea vaginală la femeile cu risc redus al HPP. Studiile incluse în meta-analiză au prezentat metodele, ce au inclus administrarea de rutină a uterotonicelor după nașterea copilului și înaintea eliminării placentei, pensării timpurii a cordonului și tracțiunii controlate a cordonului. Scopul principal al acestor intervenții constă în acordarea asistenței în procesul de eliminare a placentei, astfel permițând uterului să se contracteze și să reducă fluxul de sânge prin țesutul miometrial.

Conform concluziilor meta-analizei, monitorizarea activă în raport cu cea expectativă a redus în mod semnificativ riscul în toate domeniile, inclusiv HPP (pierderea de sânge estimată > 500 ml; OR 0,38; 95% CI 0,32-0,46), HPP severă (pierderea de sânge estimată > 1000 ml; OR 0,32; 95% CI 0,21-0,50), nivelul scăzut de hemoglobină postpartum (< 9 g/dl; OR 0,38; 95% CI 0,27-0,53), necesitatea efectuării transfuziei (OR 0,33; 95% CI 0,21-0,52) și necesitatea aplicării tratamentului suplimentar cu administrarea uterotonicelor (OR 0,17; 95% CI 0,14-0,21). Nu a fost observată nici o diferență în incidența placentei reținute sau monitorizarea acestei complicații prin eliminarea manuală sau chirurgicală. Incidența cazurilor de greață și hipertensiune a fost mult mai mare la grupul monitorizat activ căruia i s-a administrat ergonovină (OR 0,18; 95% CI 1,51-2,23).

În urma unei revizuirii a datelor, în anul 2004 Confederația Internațională a Moașelor și Federația Internațională a Ginecologilor și Obstetricienilor au făcut o declarație comună în favoarea asistării tuturor nașterilor de către un asistent format în domeniul MAETT, care ar

trebuie să includă administrarea de rutină a uterotonice-
lor, aplicarea tracțiunii controlate a cordonului și masajul
uterin.⁹ Pensarea întârziată a cordonului cu 1-3 minute a

fost susținută mai mult decât pensarea timpurie a cordo-
nului cu scopul de a reduce anemia la noi-născut.

Tabelul 3.

Factorii de risc ai hemoragiei postpartum (HPP)

Categoria și procesul etiologic	Factorii clinici de risc
Tonul: anomaliiile contracției uterine	
Dilatarea excesivă a uterului	Polihidramnioza Gestația multiplă Macrosomia
Obosirea mușchiului uterin	Nașterea rapidă Nașterea prelungită Paritate înaltă
Infecția intra-amniotică	Administrarea oxitocinei Febra Ruptura prelungită a membranelor
Distorsiunea funcțională/anatomică a uterului	Fibroizi Placenta previa
Medicamentele de relaxare a uterului	Anomalii uterine Anestezice halogenate Nitroglicerina
Dilatarea vezicii ce poate preveni contracția uterină ⁴	
Țesutul: reținut	
Produsele de concepție reținute	Eliminarea necompletă a placentei
Placentație anormală	Intervenție chirurgicală anterioară a uterului Paritate înaltă
Cotiledon reținut sau lob succenturiat	Anomalii ale placentei depistate pe cale ultrasonografică Uter atonic
Trombi reținuți	
Trauma: tractului genital	
Lacerarea colului uterin, vaginului sau perineului	Nașterea rapidă Nașterea operativă Malpoziționarea Staționarea (coborârea capu regiunea superioară a bazinului matern)
Extindere, lacerări în cazul intervenției cezariene	Intervenție chirurgicală anterioară a uterului Paritate înaltă Placenta fundică Tracțiunea excesivă a cordonului
Ruptură uterină	
Inversia uterină	
Trombina: anomalii în coagulare	
Stări preexistente	Istoria coagulopatiilor ereditare sau a bolii rinich
Hemofilia A	
Boala lui Von Willebrand	
Istoria HPP precedente	
Dobândite în timpul sarcinii	
Purpura trombocitopenică idiopatică	Tensiunea arterială ridicată manifestată prin vânătăi
Trombocitopenia însoțită de preeclampsie	
Coagulare intravasculară diseminată	
Afecțiune hipertensivă gestațională a sarcinii cu stări adverse	Tensiunea arterială ridicată
a) Decesul fătului în uter	Decesul fătului
b) Infecție severă	Febra, neutrofilia/neutropenia
c) Rupere	Hemoragia antepartum
d) Embolus cu lichid amniotic	Colaps brusc
Anticoagularea terapeutică	Istoria bolii trombotice

O revistă similară a literaturii din anul 2006 a Orga-
nizației Mondiale a Sănătății¹⁰ a relevat cea mai răspân-
dită cauză a HPP -- atonia uterină și faptul că majoritatea
femeilor, care suferă de HPP, nu prezintă factorii de risc
identificabili. În revistă au fost prezentate câteva reco-
mandări cu scopul de a minimiza ratele de morbiditate și
mortalitate maternă.

1. Monitorizarea activă ar trebui să fie oferită tuturor
femeilor de către asistenții medicali calificați.

2. Asistenții calificați ar trebui să ofere uterotonice
(cu preferință oxitocină și mai puțin ergonovină, miso-
prostol și carboprost) cu scopul de a preveni HPP.

3. Pensarea timpurie a cordonului este recomandată
doar atunci, când nou-născutul are nevoie de resuscitare.

4. În pofida lipsei de dovezi în favoarea tracțiunii cordonului, această practică ar trebui să continue ca parte a monitorizării active.

Agenții uterotonici

În timpul etapei a treia a travaliului mușchii uterului se contractă în jos, cauzând constricția vaselor sanguine ce trec prin pereții uterului spre suprafața placentei și stopând fluxul de sânge. Această acțiune de asemenea cauzează separarea placentei de peretele uterului. Absența contracțiilor uterine, definită clinic ca atonie, poate cauza pierderea excesivă de sânge. Agenții uterotonici provoacă contracțiile uterine în scopul prevenirii atoniei și eliminării rapide a placentei.

Agenții uterotonici sunt oxitocina, ergonovina, carbocina, misoprostolul și Sintometrina (o combinație din ergonovină și oxitocină ce nu există în Canada).

Oxitocina și ergonovina

În cadrul studiului din Abu Dhabi din anul 1997¹¹ inclus în meta-analiza lui Prendiville și a colegilor⁸, au fost selectate la întâmplare femei cu risc redus, care au născut pe cale vaginală, să primească fie 10 IU de oxitocină IM cu nașterea umărului anterior după care a urmat tracțiunea controlată a cordonului cu semne de separare placentară, fie intervenție minimă. Rezultatele au relevat un beneficiu pentru grupul, căruia i s-a administrat oxitocină: o incidență mai mică de pierdere a sângelui > 500 ml (OR 0,50; CI 0,34-0,73) și > 1000 ml (OR 0,22; CI 0,08-0,57), mai puține cazuri de placentă reținută (OR 0,31; CI 0,15-0,63) și o necesitate mai redusă de administrare a uterotonicelor suplimentare (OR 0,44; CI 0,24-0,78).

În revista Cochrane din 2004¹² s-a comparat eficacitatea Sintometrinei cu cea a oxitocinei, ambele medicamente fiind administrate IM în cadrul MAETT. Rezultatele au arătat un beneficiu neînsemnat al Sintometrinei în prevenirea pierderii de sânge > 500 ml (OR 0,82; 95% CI 0,71-0,95), dar nici o diferență în prevenirea pierderilor > 1000 ml. Grupul, căruia i s-a administrat Sintometrina, a atestat o probabilitate mai mare de tensiune arterială diastolică (OR 2,40; 95% CI 1,58-3,64), greață (OR 4,07; 95% CI 3,43-4,84) și vomă (OR 4,92; 95% CI 4,03-6,00). Autorii studiului se pronunță pentru administrarea doar a oxitocinei în baza incidenței mai joase a efectelor adverse materne.

Meta-analiza din 2008¹³ a inclus 14 studii ce au stabilit beneficiile oxitocinei administrate în cadrul MAETT în cazul nașterilor vaginale. În cadrul a șapte studii de comparare a rezultatelor administrării oxitocinei și a lipsei administrării uterotonicelor, s-a depistat o incidență mai mică a pierderii de sânge > 500 ml (RR 0,50; 95% CI 0,43-0,59) și o necesitate mai mică de administrare a oxitocinei terapeutice (RR 0,5; 95% CI 0,39-0,64) la grupurile, căroro li s-a administrat oxitocină. Șase studii nu au atestat nici o diferență între rezultatele administrării oxitocinei și a ergonovinei cu excepția faptului, că grupurile, căroro li s-a administrat oxitocină, au atestat mai puține eliminări manuale ale placentei (RR 0,57; 95% CI 0,41-0,79) și tendința spre o incidență mai mică a tensiunii arteriale ridicate (RR 0,53; 95% CI 0,19-0,52) decât la grupurile căroro li s-a administrat ergonovină.

Cinci studii au atestat un număr mic de dovezi a efectului sinergic în urma administrării oxitocinei cu ergonovină în raport cu administrarea doar a ergonovinei.

În cadrul unui studiu randomizat dublu-orb controlat¹⁴ a fost comparată eficacitatea administrării a 10 IU de oxitocină în soluție salină cu administrarea doar a soluției saline în cazul nașterilor vaginale cefalice la femei cu risc redus. Grupul cu administrarea oxitocinei a atestat o incidență mai mică a pierderii de sânge de nivel mediu (407 vs. 527 ml), o incidență mai mică a pierderii de sânge > 800 ml (8,8% vs. 5,2%) și o rată mai mică de administrare a ergonovinei suplimentare (3,5% vs. 2,3%). Un alt studiu randomizat dublu-orb controlat¹⁵ nu a atestat diferențe de incidență a HPP la femeile cu risc redus la naștere vaginală căroro li s-a administrat bolus IV de oxitocină (20 IU în 500 ml de cristaloi) înainte și după eliminarea placentei.

Administrarea bolusului IV lent în cadrul monitorizării a etapei a treia a travaliului a fost adoptată în calitate de practică standard, cu toate că în literatură există puține dovezi favorabile. Studiul de la Dublin¹⁶ a fost unicul studiu din meta-analiza lui Prendiville și a colegilor⁸ în cadrul căruia a fost administrat un agent uterotonic (Sintometrina) IV; rezultatele au atestat o incidență mai mică a HPP, dar mai mare a placentei reținute.

Au apărut și preocupări în ceea ce privește siguranța acestei administrări rapide de oxitocină în decursul etapei a treia, cu toate că 99 de femei căroro li s-a administrat 10 IU printr-o apăsare IV după nașterea vaginală, nu au semnalat efecte hemodinamice semnificative. Toți studii nu a putut demonstra o reducere a incidenței HPP.¹⁷

La femeile care au născut prin cezariană electivă, studiile recente au demonstrat efecte adverse materne în urma administrării bolusului IV de oxitocină. Un studiu randomizat dublu-orb controlat a atestat schimbări hemodinamice la 30 de paciente căroro li s-a administrat 5 IU IV peste 30 de secunde în comparație cu femeile, care au primit aceeași doză peste 5 minute.¹⁸ În cadrul unui alt studiu randomizat dublu-orb controlat, 40 de paciente, căroro li s-a administrat 10 IU de oxitocină ca bolus IV, au atestat schimbări de ordin electrocardiografic compatibile cu ischemie miocardică comparând femeile însărcinate, care au primit 0,2 mg de ergonovină, cu femeile neînsărcinate; efectul a fost trecător începând cu 1 minut și o dizolvare în decursul a 5 minute după administrarea oxitocinei.¹⁹ Aceste studii sugerează un efect matern potențial în urma administrării rapide (în decursul a 30 secunde) a oxitocinei, și aceasta poate depinde de dozare.

Oxitocina administrată ca parte a MAETT a atestat reducerea necesității de eliminare manuală a placentei reținute în raport cu monitorizarea expectativă.^{8,13} Necesitatea sporită de eliminare manuală observată în cadrul studiului de la Dublin¹⁶ a fost explicată prin administrarea Sintometrinei ca bolus IV. În revista Cochrane din 2001¹³, care a abordat administrarea oxitocinei profilactice IM în decursul etapei a treia a travaliului, s-a demonstrat o necesitate foarte redusă în eliminarea manuală a

placentei în raport cu administrarea ergometrinei (RR 0,57; 95% CI 0,41-0,79).

Recomandări. Recomandările au fost cuantificate utilizând evaluarea ghidului cu privire la dovezi elaborate de Grupul canadian de lucru pentru profilaxia afecțiunilor (Canadian Task Force on Preventive Health Care) (Tabelul 1).

1. MAETT reduce riscul HPP și ar trebui să fie oferită și recomandată tuturor femeilor. (I-A)

2. Oxitocina (10 IU) administrată intramuscular este medicamentul și metoda preferată pentru prevenirea HPP la femeile ce nasc pe cale vaginală cu risc redus. Asistenții medicali ar trebui să administreze acest medicament după nașterea umărului anterior. (I-A)

3. Infuzia intravenoasă de oxitocină (20 - 40 IU la 1000 ml, 1511 ml pe oră) prezintă o alternativă acceptabilă pentru MAETT. (I-8)

4. Un bolus IV de oxitocină, 5-10 IU (administrat peste 1, 2 minute) poate fi folosit în vederea prevenirii HPP după nașterea vaginală, dar acesta nu este recomandat cu acest interval de timp în cazul intervenției cezariene electivă (II-B)

5. Ergonovina poate fi administrată pentru a preveni HPP, dar poate fi considerată ca o a doua opțiune după oxitocină din cauza riscului mai mare al efectelor adverse materne și necesității eliminării manuale a placentei reținute. Ergonovina este contraindicată pacienților hipertensive. (I-A)

Carbetocina

Carbetocina este o oxitocină cu acțiune pe termen lung studiată de Dansereau et al.,²⁰ care a condus un SRC de comparație a incidenței HPP la femeile care au născut prin cezariană, cărora li s-a administrat fie carbetocină ca bolus IV de 100 mg, fie oxitocină ca infuzie continuă pe o perioadă de 8 ore (25 IU de oxitocină în 1000 ml de soluție Ringer's lactate, 125 ml pe oră). Grupul, căruia i s-a administrat carbometocină, a atestat o incidență redusă a HPP și a necesității de oxitocină terapeutică (4,7% vs. 10,1%; $P < 0,05$). Doza recomandată de carbetocină este de 100 mg administrată fie IM, fie lent (peste 1 minut), farmacocinetica în cazul a 2 administrări fiind aproape identică.²¹

Studiu randomizat dublu-orb controlat din 2003 al lui Boucher și colegilor²² a demonstrat că femeile cu cel puțin 1 factor de risc pentru HPP, cărora li s-a administrat carbometocină (100 mg IM) imediat după eliminarea placentei, au atestat o probabilitate mai mică de necesitate în aplicarea masajului uterin ca intervenție uterotonică, decât femeile cărora li s-a administrat o infuzie continuă de oxitocină peste 2 ore: 43,4% de femei din grupul cu administrare a carbetocinei (36/83 [43,4%]; 95% CI, 32,7%-54% vs. 48/77 [62,3%] de femei din grupul cu administrare a oxitocinei; 95% CI; 51,5%-73,2%) au avut nevoie de masaj ($P=0,02$). Nu au fost atestate diferențe în solicitarea tratamentului suplimentar cu agenți uterotonici (de exemplu oxitocină, ergonovină), pierdere de sânge estimată sau diferență în nivelul de hemoglobină înainte și după nașterea vaginală. Nu au fost semnalate beneficii relevante în urma administrării carbetocinei în

raport cu oxitocina în ceea ce privește prevenirea HPP. Autorii au comentat avantajul intervenției IM în cazul în care tratamentul IV este inaccesibil.

Revista Cochrane din 2007²³ a inclus 4 SRC în cadrul cărora a fost comparat efectul carbetocinei cu cel al oxitocinei în prevenirea HPP. Rezultatele au corespuns celor obținute în urma studiilor conduse de Dansereau și Boucher și colegii lor.^{20,22} Din moment ce nici un studiu nu a inclus femei cu risc redus, nu au fost dovezi suficiente să demonstreze că 100 mg de carbetocină administrată IV este la fel de eficientă ca și oxitocina în scopul prevenirii HPP la nașterile vaginale cu risc redus.

Un SRC condus de Leung et al.²⁴ a comparat efectul administrării IM de carbetocină cu cel al Sintometrinei în cadrul MAETT la nașterea unui singur copil după 34 de gestație. Rezultate nu au depistat nici o diferență în incidența nivelului scăzut de hemoglobină, pierdere de sânge de > 500 ml, placenta reținută sau administrarea agenților uterotonici suplimentari. Femeile, cărora li s-a administrat carbetocină, au avut mai puține grețuri (RR 0,18; 95% CI 0,04-0,78), vomă (RR 0,1; 95% CI 0,01-0,74) și hipertensiune peste 30 de minute (0 vs. 8 cazuri, $P < 0,01$) și peste 60 de minute (0 vs. 6 cazuri, $P < 0,05$) după naștere. A fost semnalată o incidență mai mare a tahicardiei materne (RR 1,68; 95% CI 1,03-3,57) la grupul căruia i s-a administrat carbetocină.

Nu am identificat nici un raport publicat cu privire la studii de comparație a eficienței oxitocinei și carbetocinei, fiecare medicament fiind administrat IM în cadrul MAETT, la nașterile vaginale cu risc redus.

Recomandări

6. Carbetocina cu doza de 100 mg administrată ca bolus IV peste 1 minut, ar trebui să fie utilizată în locul infuziei continue de oxitocină în cazul intervenției cezariene electivă în vederea prevenirii HPP și reducerii necesității de administrare a uterotonicelor terapeutice. (I-B)

7. La femeile ce nasc pe cale vaginală cu 1 factor de risc pentru HPP, carbetocina cu doza de

100 mg IM reduce necesitatea aplicării masajului uterin pentru a preveni HPP în raport cu infuzia continuă de oxitocină. (I-B)

Misoprostolul

Misoprostolul este o prostaglandină care a generat un interes considerabil ca agent uterotonc eficient în ceea ce privește cazul de administrare, siguranța, costul și facilitatea de păstrare. Primul studiu cu privire la misoprostol ca agent uterotonc a fost unul prospectiv necontrolat în scopul prevenirii HPP.²⁵

O revistă sistematică²⁶, în care a fost analizată farmacocinetica misoprostolului, a prezentat următoarele concluzii:

- În cazul administrării orale sau sublinguale concentrația maximă este atinsă într-o perioadă mai scurtă de timp decât în cazul administrării vaginale sau rectale.

- Administrarea sublinguală generează efecte într-o perioadă mai scurtă de timp și concentrații maxime mai înalte.

- Creșterea inițială a tonusului este mai pronunțată

după administrarea orală decât după cea vaginală.

- Efectele apar mai lent, dar au o durată mai lungă în cazul administrării rectale sau vaginale decât în cazul celei orale sau sublinguale.

- Pirexia apare mai des când doza depășește 600 mg.

3 reviste sistemice au abordat administrarea misoprostolului în scopul prevenirii HPP.²⁷⁻²⁹ Studiul multicentru al OMC³⁰ și revista Cochrane²⁷ au arătat că eficiența mai joasă a misoprostolului în raport cu cea a uterotonicelelor injectabile poate fi determinată de atingerea întârziată a nivelurilor maxime ale plasmei în cazul administrării orale și sublinguale a misoprostolului: 30 minute în raport cu 1-2 minute în cazul administrării IM sau IV a oxitocinei. Toate revistele au prezentat concluzii conform cărora misoprostolul nu s-a dovedit a fi la fel de eficient ca și oxitocina în ceea ce privește prevenirea HPP, iar pirexia maternă a fost un efect advers semnificativ.

Un studiu realizat în anul 2007, în cadrul căruia a fost comparat efectul unei doze de 800 mg de misoprostol administrat rectal cu efectul unei doze de 10 IU de oxitocină administrată IM într-o țară în curs de dezvoltare, a arătat că ambii agenți sunt la fel de eficienți în ceea ce privește minimizarea pierderii de sânge în decursul etapei a treia a travaliului.³¹ Totuși a fost semnalată o incidență mai mare de pirexie la grupul căruia i s-a administrat misoprostol.

În revista sistematică a lui Joy și colegilor²⁹ s-a comparat eficacitatea misoprostolului cu cea a oxitocinei, alți agenți uterotonici și substanța placebo administrați cu scopul de a preveni HPP în decursul a treia etape a travaliului. În raport cu substanța placebo, misoprostolul a fost asociat cu reducerea necesității în administrarea uterotonicelelor suplimentare (OR 0,64; 95% CI 0,46-0,90) și un risc sporit de tremur și pirexie. Oxitocina s-a dovedit a fi mai eficientă decât misoprostolul în ceea ce privește prevenirea pierderii de sânge și necesitatea administrării agenților suplimentari, iar pacienții au atestat o incidență mai mică de tremur și pirexie. Autorii au afirmat că misoprostolul este un agent rezonabil pentru monitorizarea etapei a treia a travaliului atunci când alți agenți nu sunt accesibili din motivul costului, păstrării sau dificultății de administrare.

Nu au fost conduse studii în vederea determinării beneficiului combinării oxitocinei cu misoprostolul în raport cu administrarea unui alt agent.

Recomandare

8. Ergonovina cu doza de 0,2 mg IM și misoprostolul cu doza de 600-800 mg administrat oral, sublingual sau rectal pot fi oferite în calitate de alternativă femeilor cu naștere vaginală în cazul în care oxitocina nu este disponibilă. (II-1B)

Monitorizarea placentei

Timpul pensării cordonului

Pensarea cordonului ombilical este o parte necesară a etapei a treia a travaliului. Timpul acesteia variază în toată lumea, pensarea devreme fiind o practică aplicată mai mult în țările vestice.³² Studiile fiziologice au arătat că 25%-60% de circulație fetoplacentară are lor în circulația placentară.^{33,34} Pensarea timpurie a cordonului la

copiii născuți la termen are ca rezultat o reducere de la 20 la 40 ml/kg de sânge, ceea ce echivalează cu 30-35 mg de fier. O întârziere a pensării, ce provoacă un volum sporit de sânge neonatal, poate cauza astfel de complicații cum ar fi detresă respiratorie, icter neonatal și policitemie.

Meta-analiza lui Prendiville și a colegilor, ce prezintă beneficiul MAETT⁸, a inclus studiile în care a fost aplicată pensarea timpurie a cordonului, tracțiunea controlată și uterotonice înainte eliminării placentei. În cadrul acestor studii, pensarea timpurie a cordonului a fost inclusă ca parte a tracțiunii controlate și nu a fost studiată în mod independent pentru a demonstra beneficiul.

Revista Cochrane de Rabe et al.³⁵ din 2004 și un studiu prospectiv realizat de Ibrahim et al.³⁶ a demonstrat că pensarea întârziată a cordonului cu 30-120 secunde are ca rezultat necesitatea redusă în transfuzie din cauza anemiei (RR 2,01; 95% CI 1,24-3,27) și hemoragie intraventriculară mai redusă (RR 1,74; 95% CI 1,08-2,81) la copiii prematuri neresuscitați (< 37 săptămâni de gestație).

Revista sistematică și meta-analiza de comparare a pensării a cordonului efectuată mai devreme (în mai puțin de 1 minut după nașterea copilului) și a celei efectuate mai târziu (cel puțin peste 2 minute după naștere) a arătat că pensarea întârziată a generat un beneficiu fiziologic la nou-născut ce a durat 6 luni.³⁷ Avantajele țin de prevenirea anemiei în decursul primelor 3 luni de viață și depuneri mari de fier (diferență medie ponderată 19,90; 95% CI 7,67-32,13) și concentrații de feritină (diferență medie ponderată 17,89; 95% CI 16,58-19,21) pe o perioadă de până la 6 luni. Nu s-a depistat nici o sporire a incidenței de detresă respiratorie definită ca tahipnee sau grohăit. Nou-născuții au fost expuși unui risc sporit de policitemie asimptomatică (RR 3,82; 95% CI 1,11-13,21). Nu a fost atestată nici o diferență semnificativă între grupele cu pensare timpurie și întârziată în ceea ce privește nivelurile de bilirubină și proporțiile copiilor ce au primit un curs de fototerapie.

Revista Cochrane din 2008 a inclus 11 SRC în cadrul cărora s-a comparat efectul observat la mame și nou-născuți ale rezultatelor pensării efectuate devreme (până la 60 de secunde după naștere) și mai târziu (peste 60 de secunde după naștere).³⁸ Rezultatele nu au arătat nici o diferență în ceea ce privește incidența HPP, ci o incidență sporită a icterului neonatal ce necesită a fi tratat cu fototerapie, niveluri mai mari de hemoglobină la nou-născuți până la 6 luni și niveluri mai mari de feritină la vârsta de 6 luni după pensarea întârziată.

Recomandări

9. Dacă este posibil, pensarea întârziată a cordonului cu cel puțin 60 de secunde este mai preferabilă decât pensarea timpurie la copiii prematuri (cu vârsta de gestație de <37 săptămâni), întrucât hemoragia intraventriculară este mai puțin pronunțată și există o necesitate mai redusă în aplicarea transfuziei la copiii cu pensare întârziată (I-A)

10. La copiii născuți la termen, riscul sporit posibil de icter neonatal ce necesită fototerapie trebuie să fie estimat în raport cu beneficiul fiziologic al nivelului mai

ridicat de hemoglobină și fier până la vârsta de 6 luni condiționat de pensarea întârziată a cordonului. (I-C)

Timpul eliminării placentei

Eliminarea placentei este esențială pentru a condiționa contractarea uterului și astfel aceasta reduce pierderea de sânge în a treia etapă a travaliului. Acest proces este finisat în decursul a 5 minute în 50% de nașteri și în decursul a 15 minute în 90%. Neeliminarea placentei la timp prezintă un factor de risc bine cunoscut de HPP.^{39,40}

Definiția tradițională a placentei reținute include neeliminarea acesteia în decursul a 30-45 de minute și o necesitate de intervenție în asistarea eliminării. Un studiu publicat în anul 2006 a prezentat concluzii conform cărora riscul HPP sporește atunci când placenta nu este eliminată în decursul a 10 minute, deși este necesar de a conduce cercetări pentru a determina dacă riscul HPP poate fi redus prin intervenția la această etapă.⁴¹

Recomandare

11. Nu sunt dovezi precum că, la o naștere fără complicații și hemoragie, intervențiile în vederea accelerării eliminării placentei înainte de 30-45 minute obișnuite, vor reduce riscul de PHH. (II-2C)

Drenajul sângelui placentar prin cordon

S-a propus ca drenajul sângelui cordonului să aibă loc odată cu eliminarea placentei.

Revista Cochrane din 2005⁴² a inclus doar 2 studii ce s-au axat pe această intervenție, din care cauză este dificil să facem concluzii. Criteriile de selectare pentru revizuire au fost nașterile vaginale cu risc redus, în care cordonul este pensat în decursul a 30 de secunde de la naștere, iar fiind separat nu a fost pensat, ceea ce a permis ca sângele placentar să fie liber drenat. Rezultatele estimate au inclus incidența placentei reținute (la 30-45 de minute), eliminarea manuală a placentei, HPP, durata etapei a treia a travaliului, necesitatea de a efectua transfuzia de sânge, reducerea nivelului hemoglobinei materne și durerea maternă. Rezultatele raportate au prezentat o descreștere a incidenței placentei reținute la 30 de minute (RR 0,28; 95% CI 0,10-0,73) și o durată mai scurtă a etapei a treia (diferența mediei ponderate – 5,46; 95% CI – 8,02-2,90 după drenarea sângelui din cordon.) Un factor major de confundare a fost absența administrării uterotonicelor și determinarea variată a etapei a treia prelungite: de la 30 până la 45 de minute.

Sharma et al.⁴³ a distribuit în mod randomizat 958 de femei în grupul cu drenajul sângelui placentar sau în grupul tracțiunii controlate, după ce pacientelor li s-a administrat o doză de 0,2 mg de ergonovină la nașterea umărului anterior și pensarea imediată a cordonului. Rezultatele estimate au inclus HPP și durata etapei a treia. Etapa a treia a avut o durată medie de 3,24 și 3,20 de minute în grupul în care a avut loc drenajul în raport cu 8,57 și 6,20 de minute în grupul în care a fost aplicată tracțiunea, la femeile primigravide ($P < 0,05$) și multigravide ($P < 0,05$) respectiv. Nu a fost observată nici o diferență semnificativă între rezultatele grupurilor în ceea ce privește incidența pierderii de sânge de > 500 ml și necesitatea transfuziei ($P < 0,05$), iar placenta nu a fost

reținută nici la o femeie.

Numărul limitat de studii nu permite recomandarea schimbării practicii pentru a susține drenajul de rutină a sângelui din cordon, dar aparent această intervenție reduce durata etapei a treia a travaliului și riscul placentei reținute. Pentru a determina dacă durata etapei a treia este redusă prin drenajul de rutină după administrarea uterotonicelor și dacă această intervenție reduce riscul HPP, sunt necesare mai multe cercetări.

Recomandare

12. Drenajul sângelui placentar prin cordon nu poate fi recomandat în calitate de practică de rutină, deoarece dovezile în favoarea reducerii duratei etapei a treia a travaliului se limitează la femeile cărora nu li s-a administrat oxitocină ca parte a măsurilor de monitorizare a etapei a treia. Nu există dovezi precum că această intervenție previne HPP. (II-1C)

Injecția în vena ombilicală

Pentru a condiționa contracțiile uterine și la desprinderea placentei de peretele uterului în scopul eficientizării eliminării placentei, s-a propus să se efectueze injecția în vena ombilicală. Dacă această intervenție va fi efectuată cu succes, atunci nu va apărea necesitatea de eliminare a placentei în mod manual, se va evita hemoragia, infecția și traumarea. În revista Cochrane din 2001⁴⁴ s-a stabilit dacă injecția cu diferiți agenți va reduce necesitatea eliminării manuale a placentei reținute. Autorii au concluzionat următoarele:

- Monitorizarea soluției saline în raport cu cea expectativă: nu sunt diferențe (RR 0,97; 95% CI 0,83-1,14).
- Soluția salină și oxitocina în raport cu monitorizarea expectativă: reducerea nesemnificativă a incidenței eliminării manuale (RR 0,86; 95% CI 0,72-1,01) cu administrarea soluției saline și oxitocinei.
- Soluția salină și oxitocina în raport cu soluția salină: incidența semnificativ de mică a eliminării manuale a placentei (RR 0,79; 95% CI 0,69-0,91) (numărul necesar pentru tratare: 8,95% CI 5-20) cu administrarea soluției saline și oxitocinei.
- Soluția salină și oxitocina în raport cu plasma expander: o incidență nesemnificativ de mare a eliminării manuale a placentei (RR 1,34; 95% CI 0,97-1,85) cu administrarea soluției saline și oxitocinei.
- Soluția salină și prostaglandina în raport cu soluția salină: o incidență semnificativ de mică a eliminării manuale a placentei (RR 0,05; 95% CI 0,00-0,73) cu administrarea soluției saline și prostaglandinei, dar nu există nici o diferență privind incidența pierderii de sânge, febra, durerea și sporirea oxitocinei.

Figura 1. Tehnica Pippingas aplicată pentru efectuarea injecției în vena intraombilicală în cazul în care placenta nu s-a separat sau eliminat în decurs de 45 de minute după nașterea copilului

- Pregătiți o seringă cu misoprostol (800 mg) sau oxitocină (50 IU) dizolvată în 30 ml de soluție salină normală.
- Introduceți o sondă de aspirație nazo-gastrică de mărimea 10 de-a lungul venei ombilicale. Dacă aceasta

își pierde rezistența, retrageți sonda cu 1-2 cm și avansați-o mai departe dacă este posibil. Dacă sonda nu poate fi avansată fără a aplica forța, atunci injectați soluția în această poziție.

- Dacă o bună parte din sondă a fost introdusă când rezistența acesteia s-a redus, indicând că sonda a ajuns la placentă, retractați-o cu 3-4 cm pentru a asigura că capătul acesteia se află în vena ombilicală și nu în ramificația placentară.

- Conectați siringa la sondă și injectați soluția. Fixați sonda pe loc și înregistrați timpul efectuării injecției.

- Rezervați 30 de minute pentru eliminarea placentei înainte de a începe următoarea intervenție.

- Soluția salină și prostaglandină în raport cu soluția salină și oxitocină: nu au fost semnalate diferențe (RR 0,10; 95% CI 0,01-1,5).

În această revistă se fac sugestii cu privire la injectarea în vena ombilicală a uterotonicele în decursul etapei a treia a travaliului, dar nu aduce dovezi benefice convingătoare; s-au făcut cel puțin 3 concluzii pe baza rezultatelor unui singur studiu mic. Autorii revistei concluzionează că injectarea în vena ombilicală a oxitocinei ar putea reduce necesitatea eliminării manuale a placentei reținute, dar este necesară o investigație ulterioară. Se elaborează o revistă sistemică în scopul determinării dacă injectarea de rutină în vena ombilicală a uterotonicele în decursul a 15 minute de naștere va modifica rezultatele perinatale sau maternelor.⁴⁵

În cadrul unui SRC s-a comparat efectul injectării în vena ombilicală a Syntocinonului (oxitocină sintetică; 50 IU în 30 ml de soluție salină normală), misoprostolului (800 mg în 30 ml de soluție salină normală) sau soluției saline normale (30 ml) asupra necesității de a elimina la termen placenta în mod manual în decursul etapei a treia prelungite a travaliului la 87 de femei cu risc redus ce au născut la termen.⁴⁶ Tehnica Pipingas (Figura 1) a fost aplicată pentru a efectua injecția. Toate femeile au fost supuse MAETT, fiindu-le administrată oxitocina sau Sintometrină cu nașterea umărului anterior, pensare timpurie a cordonului și tracțiunea codului atunci când au fost observate semnele de separare a placentei. Femeile, la care durata etapei a treia a depășit 30 de minute, au fost selectate în mod randomizat pentru intervenția de 45 de minute cu administrarea 1 din 3 injecții. Studiul a fost suspendat când grupul, căruia i s-a administrat misoprostol, a atestat mai puține cazuri de eliminare manuală a placentei (la 9 din 21 de femei) în raport cu grupul căruia i s-a administrat Syntocinon (la 16 din 20 de femei) și grupul căruia i s-a administrat soluție salină (la 7 din 13 femei).

Recomandare

13. Administrarea injecției de misoprostol (800 mg) sau oxitocină (10-30 IU) în cordonul ombilical poate fi considerată o intervenție alternativă înainte de eliminarea manuală a placentei. (11-2C)

TRATAMENTUL HPP STABILITE

Cercetările au arătat că asistenții medicali estimează insuficient pierderea de sânge⁷ și subestimează în repeta-

te rânduri pierderea unei cantități mari de sânge.⁴³ Semnele și simptomele clinice (Tabelul 2) sunt indicatori de odihnă la pat utili în cazul pierderii continue de sânge și vor asista clinicienii în timpul monitorizării. Un plan de acțiuni stabilit anterior prezintă valoare majoră când măsurile preventive nu au rezultate reușite. Acest plan ar trebui să includă resuscitarea agresivă cu lichide, monitorizarea hemoragiei pentru a minimiza pierderea de sânge și accesul la sala de intervenții chirurgicale și personal de asistență (Tabelul 4).

Scopul inițial al monitorizării este determinarea cauzei pierderii de sânge în cazul luării măsurilor de resuscitare. Este necesar de evaluat tonul uterin și de controlat complet tractul genital inferior. Scopul măsurilor de resuscitare este de a menține stabilitatea hemodinamică și perfuzia oxigenului în țesuturi. Ar trebui să fie efectuată o infuzie IV de soluție de cristalizi, utilizând un tub cu diametru mare și suplimentarea cu oxigen. Indicatorii de bază ar trebui să fie observați, iar semnele vitale, saturația cu oxigen și cantitatea urinei eliminate ar trebui să fie monitorizate. Estimarea vizuală a coagulării poate fi efectuată când pacienta stă la pat, iar sângele este trimis pentru analiză și evaluarea pentru transfuzie.

Cazurile de urgență provocate de HPP deseori sunt neprevăzute și, în dependență de numărul de nașteri în fiecare instituție, acestea pot fi rare. Atunci când starea nu se restabilește cu ajutorul intervențiilor obișnuite, este necesar de mai mult echipament, care poate să nu fie imediat disponibil în caz de necesitate. Din aceste considerente fiecare secție de obstetrică ar trebui să fie dotată cu echipament necesar. Deoarece clinicienii pot rareori să apeleze la aceste intervenții, pe lângă acest echipament ar trebui să se utilizeze diagrame potrivite ce ilustrează anatomia și tehnica importantă. Un set de echipament pentru HPP pregătit din timp la un centru canadian de naștere a fost utilizat 1 pentru 250 de intervenții cezariene și 1 pentru 1000 de nașteri vaginale.⁴⁷

Recomandări

14. Pentru a estima pierderile de sânge, clinicienii ar trebui să utilizeze cu preferință indici clinici (semne și simptome) decât metoda vizuală de estimate. (III-B)

15. Monitorizarea HPP continuu necesită o abordare multidisciplinară care implică menținerea stabilității hemodinamice în timpul identificării și tratării simultane a cauzei pierderii de sânge. (III-C)

16. Toate secțiile de obstetrică ar trebui să dispună de echipament pentru cazuri de urgență pentru a monitoriza în mod regulat HPP ce conține echipament corespunzător. (II-2B)

Masajul uterin și administrarea uterotonicele suplimentare

Deoarece HPP este provocată în general de atonia uterină, eforturile inițiale ale clinicienilor ar trebui să vizeze prevenirea pierderii continue de sânge aplicând manevrele inițiale de bază ale masajului uterin și administrând uterotonicele suplimentare care includ:

1. Oxitocina

- 10 IU IM. Examinați abilitatea medicamentului de a ajunge la uter cu ajutorul perfuziei ușoare prin țesut.

Tabelul 4.

Tratamentul HPP

Evaluarea și tratamentul HPP primare		Evaluarea etiologiei	Tratamentul condus	Dacă hemoragia continuă	Dacă hemoragia continuă	Dacă hemoragia continuă	
<p>Apelați la ajutor</p> <p>Resuscitare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluați indicatorii de bază • Oxigen ventilat prin mască • Linia IV • Înlocuirea de cristaloiizi, lichid izotonic • Monitorizați TA, P, R • Vezi că deșartă, monitorizați cantitatea de urină eliminată <p>Analizele de laborator</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemogramă completă • Analiza coagulării • Determinarea grupei sanguine și compatibilității 	Uter moale și relaxat	Atonie uterină	<p>Masaj uterin</p> <p>Medicamente uterotonice</p>	<p>Compresia nechirurgicală a uterului</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compresia bimanuală a uterului • Compresia externă a aortei • Bandajarea uterului • Tamponadă cu balon (prezervativ) 	<p>Suturi de compresie</p> <ul style="list-style-type: none"> • B-Lynch • Compresie verticală • Scuarul Cho <p>Embolizarea arterei uterine</p>	<p>Ligatura arterei (uterină, hipogastrică)</p> <p>Histerectomie (subtotal sau total)</p>	
	Placenta nu este separată sau este separată doar parțial (cu sau fără hemoragie)	Placenta reținută	<p>Toată placenta se află în uter</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uterotonice • Tracțiunea cordonului-controlată a cordonului • Injecție în vena ombilicală 	<p>Placenta încă nu este eliminată</p> <p>Eliminare manuală</p>	<p>Placenta încă nu este eliminată (placenta accreta)</p> <p>Eliminarea parțială sau completă a placentei prin laparotomie</p>		
	Hemoragie excesivă sau șoc imediat după naștere, uter contractat	Trauma tractului genital inferior	Separare incompletă	<ul style="list-style-type: none"> • Vacuum-aspirația manuală • Explorarea manuală • Chiuretaj ușor <p>→ Cusătura rupturilor în perineu, vagin și col uterin</p>		<p>Histerectomie</p> <p>Histerectomie</p>	
			Ruptură uterină	<p>→ Laparotomie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prima cusătură • Histerectomia 			
	Fundul uterin nu este lăsat la nivelul abdomenului SAU vizibil în regiunea vaginului	Inversiune uterină	<p>→ Inversiune corectă în sala de operație cu anestezie generală</p>	<p>Dacă corecția nechirurgicală nu reușește, asigurați-vă că uterul rămâne în stare contractată datorită infuziei de oxitocină</p>	<p>Intervenție chirurgicală</p> <p>Corecție prin laparotomie</p> <p>Histerectomie</p>		
		Coagulare	<p>Dereglare în procesul de coagulare</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratați în mod potrivit cu produse sanguine 				

Adaptat cu permisiunea Organizației Mondiale a Sănătății în baza Documentului Întruniri de Consultanță Tehnică privind Hemoragia Postpartum⁵⁵

- 5 IU IV apăsare
 - 20-40 IU în 250 ml de soluție salină normală infuzată IV cu o rată orară de 500-1000 ml.
2. 15 – metil prostaglandina (carboprost trometamină [Hemabate])

- 250 mg IM sau intramiometrial
 - Poate fi pregătită fiecare 15 minute pentru cel mult 2 mg (8 doze).
 - Astma este relativ contraindicată.
3. Carbetocina

- 100 mg IM sau IV peste 1 minut
- A demonstrat reducerea hemoragiei datorită atoniei uterine în cazul intervențiilor cezariene, dar nașteri vaginale cu risc nu prea mic.

4. Misoprostolul (administrare cu indicații în afara etichetării neaprobate pentru HPP de către Health Canada)

- 400-800 mg. Efectele apar mai repede atunci când acesta este administrat în mod oral sau sublingual decât în mod rectal.

- 800-1000 mg. Efectele durează mai mult atunci când medicamentul este administrat în mod rectal decât oral.

- Există o incidență mai mare de pirexie în cazul administrării orale decât rectale.

5. Ergonovina

- 0,25 mg IM sau IV poate fi administrat în mod repetat fiecare 2 ore

- Este contraindicată femeilor hipertensive și celor care primesc anumite medicamente (d.e., proteaze pentru bolnavii HIV).

6. Factorul activat recombinant VII

- A fost utilizat pentru femeile cu HPP masivă, dar în cadrul unui număr limitat de studii fără randomizare.

- În revista Franchibni et al.⁴⁸ se fac sugestii cu privire la rolul potențial, cu toate că este necesară o cercetare ulterioară pentru a determina rolul și beneficiul acestui agent.

Recomandare

17. Dovezile în favoarea beneficiului factorului VII recombinant activ au fost colectate în foarte puține cazuri de HPP masivă. Din această cauză acest agent nu poate fi recomandat ca parte a practicii de rutină (II-3L)

Tamponada

Cea mai rapidă metodă de tamponadă este compresia bimanuală a uterului. O mână este plasată extern pe uter; alta în vagin pentru a exercita presiune pe segmentul mai inferior. Compresia consistentă produsă cu ajutorul mâinilor generează compresia externă a uterului pentru a reduce fluxul de sânge. Aceasta poate continua până când sunt luate măsuri ulterioare sau se acordă asistență.

În cazul atoniei uterine, următoarele obiecte pot fi plasate în interiorul uterului pentru a produce compresie asupra peretelui uterin și, prin urmare, pentru a reduce pierderea de sânge.

- Sonda pentru tamponada cu balon Bakri SOS
- Sonda esofagiană Sengstaken Blakemore
- Sonda Foley cu 60-80 ml de soluție sterilă
- Balon urologic hidrostatic tip Rusch
- Sondă externă hidrostatică
- Bandajare uterină

Toate mijloacele prezentate mai sus au fost raportate ca fiind de succes pentru monitorizarea temporară a hemoragiei active. Tehnica de inserție a dispozitivului de balon este relativ simplă și necesită ca operatorul să asigure faptul, că balonul este poziționat în întregime după canalul cervical. Odată ce este introdus, balonul este umplut cu soluție sterilă până la oprirea hemoragiei. După tamponada reușită, ar putea fi necesară o infuzie

continuă de oxitocină pentru a menține tonul uterin. Ar trebui examinată posibilitatea aplicării tratamentului antibiotic profilactic. Balonul poate fi lăsat în locul unde a fost plasat pe 8-48 ore după ce este tratat dezumflat și înlăturat.

Bandajarea uterină necesită mai multă abilitate și experiență pentru a bandaja în mod corespunzător uterul cu tifon suficient pentru a monitoriza hemoragia evitând traumarea peretelui uterin. Alte dezavantaje includ riscul infecției, hemoragie nerecunoscută în decursul căreia sângele se îmbibă în bandaj și apare necesitatea posibilă de a efectua o altă procedură chirurgicală pentru a înlătura materialul bandajului.

Recomandări

18. Tamponada uterină poate prezenta o intervenție eficientă și eficace aplicată pentru a monitoriza temporar HPP activă acuzată de atonia uterină, care nu a prezentat nici o schimbare în urma tratamentului medical.

Metodele radiologice

Embolizarea arterială cu ajutorul trans-sondei percutane este o opțiune aplicată când hemoragia activă la femeia cu stare hemodinamică stabilă și înainte de intervenția chirurgicală.⁴⁹ În cadrul unei revizuirii a literaturii au fost depistate rate de succes de 100% după 49 de nașteri vaginale și 89% după 18 nașteri prin cezariană. Această tehnică protejează uterul și organele anexă și, prin urmare, fertilitatea. Procedura necesită accesul rapid la tehnologia de vizualizare și radiologi de intervenție ce nu este accesibilă în toate centrele.

Metodele chirurgicale

Ligatura arterei iliace interne a fost aplicată în scopul monitorizării hemoragiei intraoperative cauzată de cancerul cervical înainte de a apela la cazurile obstetrice.⁵⁰ În cadrul unui studiu retrospectiv s-a demonstrat, că această tehnică este utilă pentru prevenirea HPP la femeile cu risc înalt de hemoragie și pentru tratamentul HPP cauzată de atonia uterină sau lezarea tractului genital.⁵¹ Timpul acestei intervenții prezintă importanță: acesta trebuie să fie determinat fără întârzieri până la survenirea hemoragiei excesive. Abilitatea chirurgicală este necesară pentru a evita o intervenție nereușită și complicații cum ar fi deteriorarea altor structuri vasculare și uretere.

Suturile de compresie uterină, descrise de B-Lynch⁵² (Figura 2) și Cho⁵³ (Figura 3) sunt benefice în ceea ce privește protejarea uterului. Ambele tehnici implică compresia externă a uterului în scopul monitorizării hemoragiei urmate de aplicarea suturilor în și pe pereții uterului. Suturile sunt legate în partea de jos pentru a menține compresia uterină și pentru a monitoriza hemoragia ulterioară. Histerotomia aplicată la segmentul inferior este necesară pentru a asigura absența produselor reținute care ar preveni compresiunea uterului și sarcina ulterioară patologică.

Histerectomia peripartum este indicată atunci, când hemoragia masivă nu a fost oprită în urma intervențiilor precedente și necesită o intervenție chirurgicală cunoscută chirurgilor. Indicațiile includ placentafia anormală (previa, accreta), atonia, trauma, ruperea și sepsisul. Dezavantajul histerectomiei peripartum constă în pierdere

rea fertilității femeilor care doresc sarcini ulterioare.

Recomandări

19. Tehnicile chirurgicale cum ar fi ligatura arterei iliace, suturile de compresie și histerectomia ar trebui să fie aplicate pentru monitorizarea HPP rezistente la tratament medical. (III-B)

Acest ghid de practică clinică a fost elaborat de către Comitetul de Obstetrică pentru Practica Clinică și aprobat de Organul Executiv și Consiliul Societății Obstetricienilor și Ginecologilor din Canada.

AUTORII PRINCIPALI:

Dean Leduc, MD, Ottawa ON

Vyta Senikas, MD, Ottawa ON

Andre B. Lalonde, MD, Ottawa ON

COMITETUL DE OBSTETRICĂ PENTRU PRACTICA CLINICĂ

Dean Leduc (Chair), MD, Ottawa ON

Charlotte Ballerman, MD, Edmonton AB

Anne Biringer, MD, Toronto ON

Martina Delaney, MD, St. John's NL

Louise Duperron, MD, Montreal QC

Isabelle Girard, MD, Montreal QC

Donna Jones, MD, Calgary AB

Lily Shek-Yun Lee, MD, Vancouver BC

Debra Shepherd, MD, Regina SK

Kathleen Wilson, RM, Iiderton ON.

Declarații publice au fost făcute de toți membrii comitetului.



CONGRESE



AL VIII-LEA CONGRES AL SOCIETĂȚII EUROPENE DE GINECOLOGIE

10-13 septembrie 2009, Roma, Italia

În perioada 10-13 septembrie 2009, a avut loc al VI-II-lea Congres al Societății Europene de Ginecologie cu participare internațională, lucrările căruia s-au desfășurat în orașul Roma, Italia.

În calitate de invitați de onoare au fost personalități notorii cu renume internațional, precum Profesor Dr. Andrea R. Genazzani, Președintele Societății Internaționale de Ginecologie Endocrinologică (Italia), Profesor Dr. Clara Pelissier-Langbort, Prof. Giuseppe Palumbo, Prof. Jean Michel Foidart, Prof. Francesco Giorgino, Prof. Massimo Moscarini et al.

Congresul a reunit un număr impunător de participanți obstetricieni-ginecologi din lumea medicală atât din țară, cât și oaspeți din străinătate, profesori, medici, medici-rezidenți, asistenți medicali și specialiști ce activează în domeniul pediatriei, medicinei de familie, chirurgiei pediatrice, geneticii medicale. Au fost discutate probleme actuale ale obstetricii, ginecologiei, oncologiei ginecologice, reproducerii umane, reanimatologiei și ale multor altor aspecte ale medicinei.

În perioada Congresului au avut loc 27 sesiuni plene, dintre care 2 au fost consacrate problemelor obstetricii, 18 – problemelor actuale ale ginecologiei, 6 – onco-

ginecologiei; 12 simpozioane la care specialiștii din Italia, Marea Britanie, Spania, Franța, Portugalia, Suedia, România etc au prezentat mai mult de 200 de rapoarte.

Actualitatea tematicii propuse a fost determinată de prezența unui șir de aspecte noi în patologia obstetricală și ginecologică, endochirurgie, oncoginecologie.

În cadrul Congresului a fost organizată expoziția medicală unde au fost prezentate noutăți din domeniul tehnicii medicale, preparatelor medicale noi, literaturii moderne de specialitate.

Președintele de onoare al Congresului, Profesor Dr. Andrea R. Genazzani, Președintele Societății de Ginecologie Endocrinologică din Italia, a deschis lucrările Congresului cu raportul “Protecție cardiovasculară la femei”. În cuvântul de salut a menționat importanța Congresului pentru medici prin aspectul său practic, și nu doar științific.

Tematica Congresului a inclus teme cu un grad înalt de actualitate în obstetrică în ceea ce privește sarcina bifetală, retard de dezvoltare intrauterin al fătului (concepții noi), patofiziologia preeclamsiei, monitorizarea sarcinii cu risc înalt, rolul infecțiilor urogenitale în nașteri premature.

În domeniul ginecologiei endocrinologice au fost

discutate actualități în stimularea ovariană în reproducerea asistată, bolile autoimune cu impact asupra reproducerii la femei, controversate în endometrioză, investigații optime și managementul în infertilitatea feminină, contracepție de lungă durată, tratamentul de substituție în menopauză, controversate în tratamentul chirurgical al patologiei uterine benigne, miomectomia conservativă clasică versus endoscopică, embolizarea arterelor uterine atât în ginecologie, cât și în obstetrică. S-au discutat multiple rapoarte pe tematica cancerului glandei mamare, cancerului endometrial și a colului uterin, tehnici bi-ochimice și moleculare în oncologie, rolul laparoscopiei în oncoginecologie.

Pe parcursul lucrărilor Congresului a fost discutată tematica contracepției prin prisma perioadelor de vârstă. S-a ajuns la concluzia că în cazul adolescentelor, este necesară analiza minuțioasă a riscurilor și beneficiilor contracepției hormonale. Iar experiența lui Moreau C. (Franța), Cameron S. (Marea Britania), Gemzell K. (Spania) referitor la contracepția de urgență denotă că poate fi utilizat tratamentul hormonal care are scopul de a schimba structura endometrului pentru ca implantarea să nu fie posibilă.

Preeclampsia, sindromul hipertensiv asociat cu proteiuria, specific sarcinii, este cauza principală a morbidității și mortalității perinatale. Patogeneza preeclamsiei poate fi descrisă în doua etape. Prima etapă cuprinde implantarea placentară anormală, care este urmată de a doua etapă – disfuncția endotelială. Descoperirea mecanismelor moleculare care cauzează preeclampsia va duce la intervenție profilactică și ameliorarea simptomelor. Se ia în considerație rolul trombofiliei și polimorfismului sistemului renin-angiotensinogen. De asemenea, de către Dr. Benedetto C. (Italia) au fost puse în discuție studii referitor la placentă patologică și la mecanismele patogenetice ale proteiuriei. Caramelo O. (Portugalia) a prezentat un studiu privind cauzele principale ale decolării premature a placentei, o atenție deosebită s-a acordat monitorizării minuțioase, având drept scop reducerea incidenței acestei patologii.

În cadrul Congresului, Valensise H. et al. (Italia), a prezentat date controversate privind restricția de dezvoltare intrauterină a fătului (RDIF) în ceea ce privește termenul optim de terminare a sarcinii. În opinia sa, examenul Doppler și profilul biofizic al fătului pentru a determina manifestările scăderii oxigenării și statutului hemodinamic al fătului sunt metodele cele mai des folosite în diagnosticul RDIF. Examinarea Doppler a mai multor vase, în special a arterei ombilicale, arterei cerebrale medii și a ductului venos este suficientă pentru stabilirea schimbărilor hemodinamice la făt. În prezent tratamentul medical standardizat și unic nu este și "managementul medical", este alegerea doar a termenului optim de finalizare a sarcinii. Crește interesul către hemodinamica maternă în corelație cu creșterea fetală. Este cunoscut faptul că pe parcursul sarcinii au loc schimbări esențiale ce țin de inimă și circulație. Scopul principal al răspunsului hemodinamic este perfuzia uteroplacentară adecvată pentru dezvoltarea fetală fără suferință mater-

nă. O serie de mecanisme de adaptare sunt activate în primul trimestru de sarcină pentru a mări cantitatea de oxigen în țesuturile fetale și materne. În lipsa acestor mecanisme de adaptare poate apărea restricția de dezvoltare a fătului.

Un șir de rapoarte au fost prezentate la tema „Răspunsul la stimularea ovariană în protocoalele de reproducere asistată medical – sindromul ovarelor polichistice (SOPC)”. SOPC este, conform definiției lui Dr. Datta A.K. et al. (Marea Britanie), cea mai frecventă cauză de infertilitate anovulatorie. Interesul pentru problematica menționată se datorează și faptului că sindromul de hiperstimulare ovariană reprezintă cea mai importantă complicație a tratamentului de stimulare ovariană, utilizată în cadrul tehnicilor de reproducere umană asistată. Iar tratamentele de infertilitate sunt dificile, stresante și costisitoare, neexistând, până în prezent, un tratament specific pentru sindromul de hiperstimulare ovariană. De aceea, conform celor relatate de către Dr. Rodrigues AC et al. (Portugalia), se pune accent pe prevenirea primară și secundară în tratamentul acestuia.

În cadrul Congresului a fost discutată cu interes sporit problema infertilității în căsătorie, care este o problemă medico-socială majoră și actuală. Este recunoscut rolul dereglărilor autoimune în problematica infertilității. Dr. Almeida Santos T. (Portugalia) a menționat acțiunea dereglărilor autoimune asupra infertilității și pierderii sarcinii la termene mici. În prezent aproximativ 15-20% din cupluri suferă de infertilitate. Dr. Tocino Diaz A. (Spania) consideră că, actualmente, una din cele mai efective metode de tratament a cuplului infertil este reproducerea asistată.

O mare atenție s-a acordat folosirii videolaparoscopiei și roboticii medicale. Se consideră că acest fapt continuă să îmbunătățească desfășurarea practicii chirurgicale. Tehnologia robotică, în special sistemele chirurgicale telerobotice, oferă oportunitatea de a asocia laparotomia și laparoscopia prin utilizarea unei chirurgii invazive minime tridimensionale, poziționarea ergonomică optimă, filtrarea vibrațiilor și instrumentelor laparoscopice cu articulare intraabdominală. Succese mari au fost obținute în tratamentul chirurgical laparoscopic în oncoginecologie. Conform datelor lui Dequesne J., Carbajo D. (Suedia), Cela V. (Italia), la pacientele la care s-a practicat intervenție chirurgicală asistată robotic, timpul operator este considerabil mai mare, în schimb, durata spitalizării, timpul de recuperare și durata necesară reluării activităților cotidiene sunt semnificativ mai scăzute la această categorie. Cicinelli E., Tinelli R. (Italia) a analizat indicațiile, contraindicațiile, perspectivele și limitele de utilizare a histeroscopiei. În opinia lui, utilizarea acesteia în managementul hemoragiilor uterine disfuncționale poate, în multe cazuri, să înlocuiască procedurile de chiuretaj.

O atenție deosebită s-a acordat problemei endometriozei. În afara dismenoreei, dispariunii profunde și a sindromului algic pelvin cronic, femeile cu endometrioză prezintă adesea infertilitate, primară sau secundară, conform celor expuse de Exacoustos C., Zupi E. et al. (Italia). Multe femei cu infertilitate /sterilitate sunt asimip-

tomatice, fiind diagnosticate cu endometrioză doar când sunt investigate pentru infertilitate. În această ordine de idei, importanța și controversitatea problemei constă în lipsa, în ciuda progreselor semnificative în tratamentul medicamentos sau chirurgical al endometriozei, a terapiei optime. Relatările savanților arată că laparoscopia este standardul “de aur” al tratamentului și se consideră că trebuie efectuată totdeauna pentru a preciza diagnosticul și pentru o stadializare corectă.

În cadrul lucrărilor Congresului au fost prezentate mai mult de 140 postere la tematica propusă.

Congresul s-a încheiat cu o sesiune plenară consacrată tratamentului cancerului glandei mamare: “Prezentul

și viitorul”. A fost discutat screeningul și detectarea precoce a cancerului mamar. S-a vorbit despre optimizarea metodelor de depistare și diagnostic în cancerul de sân (Helbich T.H. din Austria), fiind enumerate metodele de diagnostic: clasice de screening, mamografia, rezonanța magnetică, scintigrafia, biopsia prin tehnicile de citologie prin aspirație cu ac subțire, biopsia percutanată cu troacar, macrobiopsia prin aspirație, biopsia deschisă (operatorie). S-a ajuns la concluzia că consultația ginecologică sistematică (von Schoultz B. din Suedia) constituie o metodă optimă de diagnostic precoce.

*Uliana Tabuica, Irina Castraveț,
Ludmila Stavinskaia*



AL XIX-LEA FIGO CONGRES MONDIAL PE OBSTETRICA SI GINECOLOGIE

În perioada 4 - 9 octombrie 2009, a avut loc al XIX-lea Congres Mondial pe Obstetrică și Ginecologie FIGO a cărui lucrări s-au desfășurat în orașul Cape Town, capitala Republicii Sud Africane. Președintele acestui congresului a fost Prof. Dorothy Shaww din Canada. Congresul a fost organizat de președintele comitetului FIGO prof. Ralph Hale din SUA și Gerhard Lindeyue, președintele Pretoria Africa de Sud. La acest forum grandios au luat parte 6000 de participanți din 130 de țări.

Participanții din Republica Moldova au fost Profesori P. Stratulat, Conferențiarul S. Godoroga, Rodica Comendant, Valentina Diug, V. Nacu și Dr. Ludmila Nacu.

Ordinea de zi a Congresului a inclus teme cu un grad înalt de actualitate, tehnologii de ultimă oră în domeniul obstetricii și ginecologiei. Comunicările aveau loc în 10 aule concomitent. S-au prezentat 1131 postere, de menționat și posterul din Moldova a D-nei Dr. Ludmila Nacu N1058 “Vaccination as a Prevention Strategy for Human Papillomavirus-related Diseases.

Prof. P. Stratulat și conf. S. Godoroga au participat la Asociația Europeană pe Perinatologie cu prezentare referitor la Auditul Perinatal. Au fost discutate interesante pe marginea acestei comunicări.

Un sir de rapoarte au fost prezentate la tema „Năsterea. Menajamentul, monitorizarea I, II, III-ea perioada de naștere”. Au fost prezentate teste de apreciere a RPM,

maturizării colului și avantajele implementării acestor tehnologii: simple, informative și neinvazive. Implementarea monitoringului video-ecografic care reflectă pe ecran: BCF, contractile, dilatarea colului și deplasarea craniului cu înregistrarea acestor indici pe partograma. S-au evidențiat numeroase avantaje: Se evita tuseul vaginal, se exclude riscul de infecție, disconfortul femeii. Parturiența vede evoluția travaliului pe displee. Medicul observă momentan apariția complicațiilor: distocia colului, insuficiența contractiilor, suferința fetală și ea dezechilibrată la timp.

Comunicări pe conduita activă și tradițională a perioadei a III-a. Avantajele celei active (se micșorează rata hemoragiei fiziologice 250-300 față de cea tradițională 400-500ml). Dar, s-a atenționat, ca este un risc de inversie uterină și de aceea trebuie deținut cont de tehnici corecte a conduitei și de contraindicații. În caz, ca nu se respectă decolează placentă se trece la conduita tradițională. Se efectuează ecografie pentru excluderea placentei aderente și acreta. La excluderea placentei acreta se iau măsuri pentru decolare (administrarea oxitocinei 5-10 UN în cordonul ombilical). La eșec se face decolarea manuală a placentei.

Pe parcursul lucrărilor Congresului de o deosebită importanță au fost rapoartele pe tema: „Stări de urgență în obstetrică, prevenirea și tratamentul hemoragiei în

PPP”. S-a recomandat cu scop de prevenire a hemoragiei in postpartum la parturientele din grupa de risc pentru hemoragie si cele care la finele nasterii sa estimat o hemoragie pana la 500 ml sa se administreze sublingval 2-4 pastile de misoprostol.

Referitor la hemoragia in postpartum a fost propusa o clasificare simpla in dependenta de volumul sangelui pierdut:

Hemoragia moderata ≤ 500 ml

Hemoragie masiva ≤ 1000 ml

Au fost prezentate un sir de comunicari pe marginea cauzelor hemoragiei in postpartum si anume:

Atonia uterina (hipotonia uterina)

Placenta nu se decoleaza

Placenta se decoleaza incomplet

Trauma canalului moale cu sangerare excesiva sau cu hipotonie uterina

Ruptura uterina sau dehiscenta cicatricei pe uter

Inversiune auterina

Dereglare de coagulabilitate

O deosebita atentie s-a acordat tratamentului hemoragiilor in postpartum cu prezentarea algoritmului de actiuni:

Atonia uterina (hipotonia uterina)

* Masaj uterin extern

* Uterotonice:

- Perfuzie cu 20-40 IU oxitocina la 1L sol. 60 pic. pe min. si 10 IU i/m.

Se continue 20 IU la 1L sol cu 40 pic. pana la stoparea hemoragiei.

- Sau ergometrina 0,2 i/v sau i/m, se repeta peste 15 min 0,2 i/m. si peste 4 ore i/v sau i/m.

- Prostaglandine

* Misoprostol 1-4 pastile sublingval sau oral.

Hemoragia continue

• Compresie uterina nechirurgicala:

- Masaj uterin bimanual

- Tamponada uterului cu balon sau condom

Hemoragia continue

Suturi de compresie : B-Lynxi (transversale, orizontale), City, Scuar, -U, Sandvici.

• Devascularizare –Ligatura vaselor (uterina, hypogastrica)

• Embolizarea arterei uterine

• Histerectomie

• Tamponada bazinului mic

Comunicari interesante si utile au fost cele referitoare la tratamentul Inversiunii uterine (fundul uterin e in vagin sau extravulvar) cu expunerea algoritmului de actiuni si anume:

• Replasarea manuala imediata

• Corectie hidrostatica

• Redresarea manuala a inversiunii cu anestezie generala

La insuccesul inversiunii

• Laparotomie cu corectia inversiunii

• In cazul imposibilitatii inversiunii in timpul laparotomiei

• Histerectomie

Au fost purtate discutii pe marginea utilizarii misoprostolului in obstetrica si ginecologie caracterizat ca medicament de linia intai: hemoragii uterine chiuretate, resturi placentare, avort terapeutic >12sapt., 13-22 sapt., pregatirea colului, inducerea nasterii.

Comunicari interesante au fost prezentate referitor Preeclampsiei/eclampsiei. Tratamentul de electie fiind Nifedipina, Mgsulfat, sarcina se rezolva in 24 ore.

Numeroase discutii au fost expuse referitor la sarcina ectopica ș-au expus date despre eficienta tratamentului cu Metotrexat in sarcina tubara, sarcina interstitiala, intraligamentara si cervical, astfel evitand laparotomia si pastrarea organului.

In cadrul Congresului un succes marcant au avut Sesiunile cu Video prezentari in ginecologie, prezentarea diverselor interventii chirurgicale laparoscopice, utilizarea videolaparoscopiei in oncoginecologie.

Deosebit de interesante au fost comunicările in cancer de ovar cu posibilitatea efectuării la aceste bolnave ovariectomie , transplant de ovar si IVF.

Au fost prezentate un sir de comunicari referitor la o tema deosebit de actuala: “Erori in obstetrica “; sau expus premisele, cauzele ce duc la aparitia erorilor care in fine duc la morbiditatea si mortalitatea maternal. In concluzii sau oferit unele propuneri in evitarea lor:

1. Crearea conditiilor de munca, climatului psihologic.

2. Trening (automatism in orice actiune, manipulare, operatie).

3. Profesionalism.

La Congres a fost organizata o expozitie de medicamente, aparataj modern de ultima ora, mulage obstetricale si ginecologice pentru trening.

*Valentina Diug, doctor in medicina,
Conferentiar universitar
Receptionat 03.XII.09*