

4 (72) ■ 2016

BULETIN DE PERINATOLOGIE

REVISTĂ ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ



UN FĂT FRUMOS
ȘI SĂNĂTOS

Revistă științifico-practică
Fondată în 1998

REPUBLICA MOLDOVA, CHIȘINĂU ISSN 1810-5289

CUPRINS

CONTENTS

- | | | |
|---|-----------|---|
| JUBILEU
PROFESORUL UNIVERSITAR LIUBOV VASILOS LA 80 DE ANI | 3 | ANNIVERSARY
PROF. LIUBOV VASILOS. 80 TH ANNIVERSARY. |
| ARTICOLE ORIGINALE | | ORIGINAL PAPAERS |
| Larisa Crivceansaia, Ludmila Brunchi, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Eugenia Mocrii.
HIPOTERMIA LA PACIENȚII CU ENCEFALOPATIEHIPOXICO-ISCHEMICĂ SEVERĂ | 5 | Larisa Crivceansaia, Ludmila Brunchi, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Eugenia Mocrii.
HYPOTHERMIA IN PATIENTS WITH SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY |
| Larisa Crivceansaia, Ludmila Brunchi, M. Efros, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Ana Nagat
PNEUMONIA ASOCIATĂ DE VENTILATOR ÎN SECȚIA ATI NOU-NĂSCUȚI | 12 | Larisa Crivceansaia, Ludmila Brunchi, M. Efros, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Ana Nagat
VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS |
| Iurie Dondiuc, Alina Ușanli, Eugenia Guțu
EVALUAREA MORTALITĂȚII MATERNE ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ANUL 2015 | 16 | Iurie Dondiuc, Alina Ushanli, Eugenia Gutu
ASSESSMENT OF MATERNAL MORTALITY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA IN 2015 |
| Svetlana Șciuca, Eva Gudumac, Rodica Selevestru, Ludmila Balanetchi, Crivceanschi Maxim, Crivceanschi Eugenia
MODIFICĂRI IMAGISTICE PULMONARE ÎN FIBROZA CHISTICĂ | 22 | Svetlana Shciuca, Eva Gudumac, Rodica Selevestru, Ludmila Balanetchi, Crivceanschi Maxim, Crivceanschi Eugenia
IMAGISTIC PULMONARY MODIFICATIONS IN CYSTIC FIBROSIS |
| V. Ciobanu, Alina Craciun
OBEZITATEA ȘI CONSECINȚELE EI ASUPRA TRAVALIULUI | 26 | V. Ciobanu, Alina Craciun
OBESITY AND ITS NEGATIVE CONSEQUENCES DURING LABOR |
| Liliana Profire, Anastasia Gavrilița
STRUCTURA MORBIDITĂȚII GINECOLOGICE LA FETIȚE ȘI ADOLESCENTE | 34 | Liliana Profire, Anastasia Gavrilita
GYNECOLOGIC MORBIDITY STRUCTURE IN GIRLS AND ADOLESCENTS |
| Viorica Coșpormac
PREECLAMPسيا SEVERĂ – "MARELE IMPOSTOR" ÎN OBSTETRICĂ CONTEMPORANĂ | 37 | Viorica Coshpormac
SEVERE PREECLAMPسيا - "THE GRAND IMPOSTOR" IN THE CONTEMPORARY OBSTETRICS |
| Timoșco Maria, Bogdan Victoria, Velciu Aliona
LACTOBACILII – MICROORGANISME INTESTINALE DETERMINANTE ALE STĂRII SĂNĂTĂȚII ORGANISMULUI | 41 | Timoshco Maria, Bogdan Victoria, Velciu Aliona
LACTOBACILLY - ENTERIC MICROORGANISMS DETERMINANTS OF THE HEALTH BEING OF THE ORGANISM |

IMPORTANȚA DIAGNOSTICĂ A DETERMINĂRII NIVELULUI ZINCULUI ȘI AL CUPRULUI SERIC LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ	45	Angela Ciuntu DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING THE CONCENTRATION OF ZN AND CU IN THE BLOOD OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS
	49	Angela Ciuntu THE END PRODUCTS OF ADVANCED GLYCATION IN CLINICAL EVOLUTION OF GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN
REVIUL LITERATURII		
	52	Cornelia Lazăr, Olga Tagadiuc, Svetlana Protopop, Ana Mișina, Valeriana Pantea ASPECTS OF OVARIAN TISSUE METABOLISM.
	59	Daniela Roșca THE CLINICAL ISSUE OF DIABETES MELLITUS IN PREGNANCY
IN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN		
	65	M. Surguci, Tatiana Ivas THE USE OF METHOTREXATE FOR TUBAL ECTOPIC PREGNANCY
	73	Diana Madan MATURE CYSTIC TERATOMAS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. REVIEW OF LITERATURE
	82	Ala Cojocaru THE PRINCIPLES AND THE METHODS OF MODERN ASSESSMENT OF CHILD DEVELOPMENT IN EARLY INTERVENTION SERVICES. PRACTICES OF IMPLEMENTATION
RECENZII		
	91	RECENSION

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

EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS PROFESSOR

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

Adresa redacției:

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

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

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

PROFESORUL UNIVERSITAR LIUBOV VASILOS LA 80 DE ANI

Dna Liubov Vasilos, în timpul activității sale profesionale a parcurs o cale de la medic de rând la specialist pediatru principal al Ministerului Sănătății Republicii Moldova și șef Laborator științific Pediatrie al IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Pe parcursul anilor de activitate dna Liubov Vasilos s-a manifestat ca un specialist de calificare înaltă, cu cunoștințe vaste și multilaterale în domeniul pediatriei precum și în alte domenii conexe, fiindu-i caracteristice spiritul mare de inițiativă, capacitatea de lider și dăruirea de sine, precum și simțul responsabilității pentru viața și sănătatea copiilor.

Activitatea profesională a Profesoarei Liubov Vasilos s-a încununat cu numeroase vieți salvate ale copiilor din republică.

După absolvirea strălucită a Facultății de Pediatrie a Institutului de Stat de Medicină (actualmente Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”) din Chișinău în anul 1960, D-na Vasilos își începe activitatea practică în calitate de pediatru de circumscripție în or. Sluțk, Belarus, apoi, în 1962-1964, lucrează ca medic pediatru în spitalul regional din Kiev. Revine în Republica Moldova în 1964 ocupând diferite posturi, devine șefa policlinicii raionale, șefa secției pediatrie a spitalului raional din Râșcani. În anul 1970, D-na Vasilos își începe activitatea științifico-didactică în calitate de asistent universitar la catedra pediatrie nr.1 a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. În paralel, activează în calitate de șef al secției de pediatrie în spitalul orășănesc nr.1 din Chișinău. Cercetările științifice efectuate în anii următori au fost sistematizate în teza sa de doctor în medicină, susținută cu succes în 1975 în or. Sanct-Petersburg. În 1988, prin concurs, ocupă postul de șef al secției de profilaxie și tratare a bolilor la copii din cadrul Institutului Mamei și Copilului (pe atunci Institutul de Cercetări Științifice în Domeniul Ocrotirii Mamei și Copilului). Ulterior (1991)



este desemnată în calitate de cercetător științific principal.

Direcția prioritară a activității științifice a D-nei Vasilos pe parcursul ultimelor decenii a fost și continuă a fi evaluarea complexă a stării de sănătate a copiilor în corelație cu mediul ambiant. Tema dată a fost studiată profund în teza sa de doctor habilitat intitulată „Influența pesticidelor asupra reacțiilor adaptiv-compensatoare ale organismului copiilor” susținută cu succes în 1996. Astăzi, putem afirma cu cercitudine că savantul Vasilos a pus bazele ecopediatriei în R. Moldova.

În perioada 2002-2009 – a condus secția științifică Pediatrie a IMȘIC. Lucrările realizate de prof. L. Vasilos în domeniul pediatriei sunt bine cunoscute și apreciate de comunitatea științifică. Este autoare a 470 lucrări științifice, inclusiv 6 monografii, 15 ghiduri practice, 38 articole, 5 brevete de inovator. Sub îndrumarea și cu participarea prof. L. Vasilos au fost elaborate și implementate câteva proiecte științifico-practice în domeniul pediatriei și au fost susținute 4 teze de doctor în medicină.

Capacitățile profesionale remarcabile i-au permis prof. L. Vasilos să activeze pe parcursul anilor în calitate de specialist principal al Ministerului Sănătății în pediatrie, membru al Comisiei de Atestare a medicilor pediatri, membru al consiliului Științific al IMȘIC, presedinte al Comisiei curative de control a MS, membru al comitetului administrativ al societății medicilor pediatri; membru al comisiei pe probleme de pediatrie, obstetrică și ginecologie.

De-a lungul carierei sale, Liubov Vasilos a demonstrat calități de strălucit manager, ilustru savant și pedagog talentat. Pentru realizările remarcabile, cercetările ale căror rezultate au îmbogățit substanțial știința, au avut un aport considerabil în promovarea imaginii pozitive a țării, un impact considerabil asupra dezvoltării progresului tehnico-științific și social-econo-

mic, asupra culturii naționale și mondiale, Domna a fost decorată cu medalia de aur «За достижение в лечебной и оздоровительной медицине», oferită de Academia de endoecologie și limfologie a Federației Ruse, cu diplomele „Pentru merite deosebite în activitate” (USMF „N. Testemițanu”), „Pentru contribuție personală la ameliorarea nivelului sănătății publice” (Ministerul Sănătății și protecției sociale al RM); cu

diplome pentru rezultate remarcabile în dezvoltarea științei.

În prezent, ea contuiă să activeze în calitate de profesor universitar la catedra de pediatrie și neonatologie, este cercetător științific principal în Laboratorul științific Pediatrie împărțind discipolilor bogata sa experiență de Profesor, Medic și Savant.

La mulți ani și multă sănătate!

*Institutul Mamei și Copilului
Laboratorul științific Pediatrie al IMSP IMșiC,
Departamentul Pediatrie al ISMF, „N. Testemițanu”*

Larisa Crivceanscaia, Ludmila Brunchi, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Eugenia Mocrii.
HIPOTERMIA LA PACIENȚII CU ENCEFALOPATIEHIPOXICO-ISCHEMICĂ SEVERĂ
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

SUMMARY

HYPOTHERMIA IN PATIENTS WITH SEVERE HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

Keywords: newborn, severe asphyxia, hypothermia induction, neurological sequelae.

The goal of the study is to understand the action mechanisms of therapeutic hypothermia to set selection criteria for newborns requiring hypothermia, protocols description and improving the management of neonatal therapeutic hypothermia induction.

Materials and Methods: The study included 55 children born at 37-43 gestational weeks within the period of 2013-2016 years, divided into 2 groups. Thus, the first group included 30 newborns with no therapeutic hypothermia, the second group - 25 children who were induced in therapeutical hypothermia. For statistical analysis was used statistical program 8.0 [Stat Soft, Inc.2007, USA]. Differences were considered significant if $p < 0.05$.

Results: We observed benefits inducing hypothermia in infants with severe asphyxia. Length of stay to respiratory support VAP, shows a better indicator in group II: group I - 5.7 days vs group II - 4.5 days. Another demonstrative factor is acid-base balance, it normalized faster in group II – 9 hours vs group I - 24 hours. Pulmonary hypertension is down from 36.6% to 24% in group II ($p < 0.05$). Convulsive syndrome was detected in 43.3% in the first group and 28% in group II ($p < 0.05$). Intracranial hemorrhage occurred 23.3% in first group and 8% in group II ($p < 0.05$). NEC was reduced from 26.6% in group I to 12% in group II ($p < 0.05$).

Conclusion: Induced hypothermia significantly reduce the morbidity and mortality in asphyxiated infants. However, many of those who survive remain with varying degrees of sequelae on follow-up program, which demonstrates the need to improve the neuroprotective mechanisms. In this study were elucidated the benefits of hypothermia induction in infants with severe encephalopathy.

РЕЗЮМЕ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕРМИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ
С ТЯЖЕЛОЙ ГИПОКСИКО-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Ключевые слова: новорожденные, тяжелая асфиксия, индукционное переохлаждение, неврологические осложнения.

Цель исследования: заключается в понимании механизмов действия терапевтической гипотермии, с целью определения критериев отбора новорожденных, требующих охлаждения; описание протоколов, возможных осложнений и улучшения оказания помощи новорожденным, требующим индукции терапевтической гипотермии.

Материалы и методы: В исследование были включено 55 детей, родившихся при сроке 37-43 недели беременности в состоянии тяжелой асфиксии в период 2013-2016 годы, разделенных на 2 группы: I группа состояла из 30 новорожденных, которым не проводилась терапевтическая гипотермия, II группа - 25 детей, которым была индуцирована гипотермия. Для статистического анализа использовали программу 8.0 [StatSoft, Inc.2007, США]. Различия считались значимыми, если $p < 0,05$.

Результаты: Мы наблюдали положительный эффект данного метода лечения у новорожденных с тяжелой асфиксией. Средняя продолжительность пребывания на ИВЛ была меньше во II группе – 4,5 дней против 5,7 дней в I группе. Другим важным фактором являлось время нормализации кислотно-щелочного баланса, которое быстрее корригировалось во II группе, в среднем через 9 часов против 24 часов в I группе. Легочная гипертензия отмечалась меньше во II группе 24% против 36,6% ($p < 0,05$). Судорожный синдром был выявлен у

43,3% в первой группе и 28% в II группе ($p < 0,05$). Удельный вес внутричерепных кровоизлияний выше в первой группе 23,3% против 8% во II группе ($p < 0,05$). Некротически язвенный энтероколит чаще встречался в I группе - 26,6% против 12% во II группе ($p < 0,05$).

Вывод: Терапевтическая гипотермия значительно снижает заболеваемость и смертность детей, родившихся в асфиксии. Тем не менее, многие из тех, кто выживает остаются с разной степенью осложнений, что свидетельствует о необходимости сочетания гипотермии с нейропротекторными методами.

Mai mult de o decadă în urmă, s-au atestat unele evidențe și mai apoi s-au făcut studii clinice de calitate, care au sugerat că inducerea în hipotermie reduce afectarea cerebrală și îmbunătățește rezultatul neurologic în cazul unui fenomen hipoxico-ischemic. [1-4] Cele mai bune rezultate pentru prognostic au fost cazurile de gravitate ușoară până la moderat, în timp ce efectele reale au fost observate la nou-născuții cu encefalopatie severă. Un studiu efectuat la Institutul Național de Sănătate a Copilului și Dezvoltare Umană (NICHD), a arătat că cazurile severe de encefalopatie hypoxico-ischemică prelungită și cu statutul neurologic alterat, după 72 ore de hipotermie indusă, s-au asociat cu o morbiditate și mortalitate mai înaltă în programul de urmărire follow-up la 18 luni de viață.[5]

Extinderea afectării cerebrale cauzată de un fenomen hipoxico-ischemic depinde de balanța între mecanismele ce cauzează afectarea ireversibilă, așa ca necroza neuronală sau inflamația persistentă și capacitatea de regenerare neuronală. Strategiile neuroprotective ale hipotermiei induse implică modularea unor mecanisme distructive ireversibile, așa ca inhibiția cascadei inflamatorii, reducerea producerii speciilor reactive de oxigen, reducerea ratei metabolice cu micșorarea consumului de oxigen și producerii dioxidului de carbon, precum și declanșarea unui efect endogen neuroprotectiv. [6-9]

Mecanismele de acțiune a hipotermiei terapeutice

Hipotermia are ca rezultat reducerea metabolismului cerebral cu 5 % pentru fiecare 1°C scăzut în temperatura corpului, ceea ce duce la depolarizarea anoxică a celulelor. Reducerea aminoacizilor excitatori ca aspartatul și glutamatul, în timpul fazei ischemice a hipotermiei se datorează faptului că ei provoacă depolarizarea și reducerea influxului calciului intracelular.

Leziunile hipoxico-ischemice în SNC provoacă activarea cascadei proinflamatorii, cu influxul leucocitelor și activarea celulelor microgliale. Multe din aceste reacții inflamatorii sunt mediate de citokine, în special apoptoza neuronală. Cele mai bine cunoscute citokine cu acțiune asupra SNC sunt TNF- α , IL-1 β și IL-6. O parte din efectul neuroprotectiv al hipotermiei se datorează blocării cascadei proinflamatorii.[6,8]

Citokinele sunt mediatorii răspunsului inflamator sistemic. În situații de ischemie activarea sporită a endoteliului are loc prin activarea monocitelor stimulând TNF- α , care sporește activitatea endotelială. Producerea IL-6, IL-1 β , IL-8 și factorului activator al

trombocitelor are loc prin câteva interacțiuni. [10] În plus, prin acțiunea receptorilor solubili, IL-6, IL-1 β și TNF- α crește expresia moleculelor de adeziune, în special molecula ICAM-1 (molecula de adeziune intercelulară) în celulele endoteliale și în astrocite, facilitând infiltrația leucocitară măbind activitatea leucocitelor, cu activarea răspunsului inflamator. Citokinele induc sinteza oxidului nitric care împreună cu IL-1 β și TNF- α produc efect neurotoxic.[8,9] Activarea caspazei poate induce un răspuns inflamator local cu consum de energie și creșterea numărului de neuroni apoptotici cu posibilitatea leziunilor reversibile care sunt neuroprotective. [6] Studiile au arătat că hipotermia indusă prelungită 72 h reduce procesele de necroză și apoptoză neuronală. [7, 11] Supresia citocromului C de către mitocondrii are rol de activator al caspazei 3 în cortex, talamus și hipocampus la subiecții cu EPHI cărora li s-a administrat hipotermie pentru 72 h. [11]

Fereastra terapeutică

Fenomenul hipoxico-ischemic implică procese distructive în care severitatea EPHI depinde de durata și extinderea procesului. Rolul central al hipotermiei terapeutice în mecanismul neuroprotector implică întreruperea sau reducerea acestui proces. El este divizat în faza acută sau primară, în care unele celule neuronale mor și altele se recuperează, cel puțin parțial; faza latentă este cu metabolismul oxidativ parțial recuperat chiar cu supresia activității electroencefalografice. [9] Faza a 2-a care apare după o leziune moderată spre severă după câteva ore cu media între 6 și 15 ore, manifestată clinic prin edem citotoxic, convulsii, acumularea aminoacizilor excitatori și scăderea activității oxidative a mitocondriilor, care este factorul important asociat cu moartea neuronală.

Este important de acționat înaintea fazei a 2-a, în timpul ferestrei terapeutice deoarece aici neuronii apoptotici sunt capabili de recuperare. Gradul pierderii energiei determină tipul de distrugere neuronală pe parcursul stadiului precoce sau tardiv și gradul suportului trofic ce influențează angiogeneza și neurogeneza pe parcursul fazei de recuperare în EPHI.

Timpul optim de acțiune terapeutică (de inducere a hipotermiei) este perioada primei faze, cunoscută ca faza precoce de recuperare cu tulburări cerebrale oxidative reversibile, înainte de inițierea fazei a 2-a cu pierdere de energie, cunoscută ca fereastra terapeutică. [8] Deoarece acesta este un proces continuu, aceste faze sunt foarte apropiate, prin urmare perioada

de tranziție la moartea celulară ireversibilă este aproape imperceptibilă. [11,12] Încă de la primele descrieri ale cazurilor clinice de asfixie perinatală, hipotermia terapeutică s-a indicat în primele 6 h de viață, demonstrându-se că această fereastră terapeutică inhibă sau reduce leziunile cauzate de fenomenul hipoxico-ischemic. [11]

Selecția nou-născuților candidați pentru hipotermia terapeutică

În Consensusul Internațional de Resuscitare cardiopulmonară (ILCOR) din 2010 au fost incluse indicațiile hipotermiei terapeutice pentru fiecare nou-născut la termen sau aproape de termen care au dezvoltat EPHI de la moderat până la severă, folosind un protocol specific și datele de la follow-up regional de îngrijire a nou-născuților. [13]

Indicațiile hipotermiei terapeutice conform ILCOR sunt: vârsta de gestație >35 săptămâni, masa la naștere >1800 gr și mai puțin de 6 h de viață, care au semne de asfixie perinatală (EAB din cordonul ombilical în primele ore de viață cu pH<7,0 sau excesul de baze (EB)<-16, lactatul >2,5mmol/l în primele 60 min după naștere, sau istoric de fenomene perinatale acute(decolare de placentă, prolabarea cordonului ombilical), sau scor Abgar <5 în primele 10 min de viață, sau necesitatea ventilării mecanice mai mult de 10 min de viață, sau prezența oricăror semne de encefalopatie în primele 6 h: febră, nivelul conștiinței, semnele de EPHI clasate după Sarnat gradele II-III, activitatea spontană, tonusul, reflexele și răspunsul autonom. [14]

Criteriile de excludere pentru aplicarea hipotermiei terapeutice: copii <35 săptămâni de gestație, copii cu multiple anomalii de dezvoltare incompatibile cu viața.

Conform studiilor Cochrane, la examenul RMN s-a determinat paternul leziunilor cerebrale în diferite cazuri clinice după EPHI și rezultatele neurologice în corespundere cu datele RMN și tabloul clinic.[16] Necesitatea sedării și analgezării la nou-născuți în primele ore după naștere explică dificultatea evaluării clinice după EPHI și decizia de tratament. [17] În aceste situații monitorizarea cu video electroencefalograma (video-EEG), care este standardul de aur pentru determinarea convulsiilor, poate fi utilă în screeningul nou-născuților candidați pentru hipotermia terapeutică. Aproximativ jumate din copiii cu EPHI care au urmat hipotermie terapeutică au avut fenomene convulsive pe EEG fără manifestări clinice. [17-19]

EEG cu determinarea amplitudinii (aEEG) s-a folosit în câteva studii pentru a decide dacă nou-născutul cu EPHI este candidat pentru hipotermie. [20,21] La nou-născuții cu EPHI gr. mediu această metodă s-a dovedit a fi mai efektivă pentru identificarea pacienților cu EPHI care posibil vor dezvolta tulburări neurologice severe. [22]

Utilizarea aEEG este relevantă, luând în considerare că timpul pentru a decide dacă nou-născutul este

candidat pentru hipotermia terapeutică este limitat, și orice greșală cu privirea la inițierea acesteia trebuie evitată. Cu toate acestea, aEEG nu este folosită de rutină pentru selecția candidaților pentru acest tip de terapie. [13-15,23]

Rezultate și prognosticul hipotermiei terapeutice.

Hipotermia a fost efectivă în reducerea sechelelor neurologice, în special la nou-născuții cu EPHI moderată și îmbunătățirea prognosticului pe termen lung la aceștia. Studii de metaanaliză au arătat că utilizarea hipotermiei terapeutice scade mortalitatea și îmbunătățește prognosticul în privința neurodezvoltării la copiii cu EPHI. [1,4,5] Acestea sunt rezultatele de la 3 studii randomizate mari și câteva studii clinice mici, demonstrând că inducerea hipotermiei (33,5-34,5°C) în primele 6 h la nou-născutul la termen asfixiat este benefică pentru reducerea mortalității și îmbunătățirea dezvoltării neurologice evaluate cu ajutorul scorului Bayley în programul follow-up la 18 luni de viață. [20,21,24-26] Rezultatele sunt mai bune dacă există protocoale bine organizate pentru hipotermie – indicații și inducere, precum și reîncălzire adecvată. [1,24] În cazul nou-născuților candidați pentru hipotermia terapeutică s-a observat că hipertermia maternă este asociată cu incidență înaltă a suferinței respiratorii neonatale, convulsii neonatale, paralizie cerebrală și incidență înaltă a mortalității neonatale confirmând efectul nociv al hipertermiei. Este posibil că în cazul corioamniotitei la mamă și sindromul inflamator fetal *in utero*, rezultatul hipotermiei este limitat. În prezența infecției/inflamației, tratamentul cu hipotermie după EPHI secundară unei meningite bacteriene s-a dovedit a fi inefectiv. [27] Un studiu prospectiv mic a arătat că la mamele la care s-a găsit histologic corioamniotită hipotermia a fost foarte puțin efektivă, demonstrate prin RMN. [28]

Hipertermia după EPHI neonatală este asociată cu mortalitate înaltă și rezultate neurologice nefavorabile la 18-22 luni de viață și la 6-7ani, cu un IQ scăzut, paralizie cerebrală severă la nou-născuții cu temperaturi înalte în primele zile de viață. [29,30] Temperaturile înalte după fenomenul hipoxico-ischemic reprezintă un factor de risc adițional pentru rezultate negative și evitarea hipertermiei este la fel de importantă ca și hipotermia terapeutică în aceste cazuri.

Rezultatele hipotermiei sunt puternic influențate de severitatea EPHI. Câteva studii clinice experimentale au ajuns la concluzia că acțiunea neuroprotectivă a hipotermiei este puțin efektivă în cazurile severe de EPHI, parțial cauzate de perioada de latență mai scurtă cu pierderi mai mari de energie și accelerarea necrozei neuronale a cortexului, gâgionii bazali, talamus și leziuni serioase ale substanței albe, asociate cu paralizii cerebrale de diferite nivele. [1] O metaanaliză a arătat un efect semnificativ a hipertermiei în cazul EPHI moderat comparativ cu cazurile severe. Provo-

carea este de a lua decizii individuale pentru inițierea hipotermiei în cazurile severe, în special când este dificil de stabilit severitatea EPHI. [4]

Toți pacienții tratați cu hipotermie trebuie urmăriți în timp pentru a stabili rezultatele pe termen lung. [5,13] Pentru a efectua hipotermia este nevoie de un nivel înalt de îngrijire neonatală; nu toate centrele sunt capabile să aplice hipotermia terapeutică.

Protocolul: stabilirea siguranței și eficacitatea

Studii clinice randomizate au folosit 2 tehnici de răcire cu scopul de inhibiție, reducere și îmbunătățirea evoluției leziunilor cerebrale și sechelelor neurologice rezultate în urma EPHI: hipotermia selectivă a capului [20] cu temperaturi reduse până la 34,5°C și hipotermia totală a corpului cu reducerea temperaturii până la 33,5°C. [4,24] Ambele tehnici recomandă menținerea hipotermiei pentru 72 h. Conform ILCOR, ambele tehnici sunt eficace și încălzirea trebuie să fie încet și gradual 4 h cu creșterea 0,5°C pe oră până la atingerea temperaturii de 36,5°C; acest proces are scopul de a preveni complicațiile legate de încălzirea rapidă.

Temperatura trebuie menținută în jur de 33°C pe toată perioada hipotermiei, temperaturile mai joase de 32°C sunt mai puțin neuroprotective, iar temperaturi mai joase de 30°C se asociază cu efecte adverse sistemice severe și mortalitate crescută. [1,13,15] Pentru a asigura efectivitatea și siguranța răcirii totale a corpului, trebuie menținută temperatura rectală sau esofagiană la 33,5°C și pentru răcirea capului la 34,5°C; temperatura trebuie monitorizată continuu în ambele situații.

Un studiu recent bazat pe 83 cazuri de nn a comparat efectivitatea acestor 2 metode de răcire. Cu ajutorul RMN cercetătorii au demonstrat că răcirea completă a corpului este mai efektivă în vederea neuroprotecției față de răcirea separată a capului. [33] Alte studii arată aceleași beneficii la utilizarea ambelor tehnici. [1]

Dacă nu există condiții adecvate, suport ventilator și hemodinamic, precum și monitorizarea temperaturii la fiecare etapă, de răcire și încălzire, hipotermia la nou-născuții cu EPHI arată rezultate nesatisfăcătoare și nu este recomandată, deoarece crește mortalitatea. [34]

Efectele adverse ale hipotermiei terapeutice

Hipotermia terapeutică este inofensivă și nu produce efecte adverse severe. Printre unele efecte adverse se numără: scăderea frecvenței cardiace, hipotensiunea arteriale sistemice și creșterea intervalului

QT, trombocitopenie $<150 \times 10^9/l$, tulburări de coagulare, escare, scleroderma și tulburări metabolice și electrolitice. [35] Este important să știm că unele fenomene nu sunt direct asociate cu hipotermia, dar mai degrabă cu disfuncții poliorganice care caracterizează sindromul hipoxico-ischemic și se asociază cu efecte adverse ale hipotermiei. Un exemplu este hipertensiunea pulmonară persistentă direct asociată cu asfizia perinatală și invers hipertermia poate cauza hemoconcentrație, hiperviscositate și vasoconstricție pulmonară. [10,35] O metaanaliză pe 4 studii randomizate a arătat că hipoglicemia nu este un efect advers al hipotermiei.

Aceste efecte adverse sunt asociate cu temperaturi mai scăzute decât cele din protocol în pofida unei monitorizări minuțioase. Cunoașterea adecvată a mecanismelor prin care hipotermia afectează nou-născutul asfixiat care este deja afectat grav, este critică pentru prevenirea și evitarea complicațiilor răcirilor exagerate. [35]

Farmacocinetica unor medicamente la fel este afectată prin răcire. Într-un studiu observațional al nou-născuților cu EPHI tratați cu hipotermie asociată cu infuzie cu Morfină au arătat o hemoconcentrație semnificativ mai înaltă a preparatului la copiii cu hipotermie decât în grupul cu temperatură normală. Prin urmare, rata infuziei morfinei trebuie să fie mai joasă decât doza recomandată în timpul hipotermiei. [36]

După 72 h, faza de încălzire trebuie să fie atent monitorizată, deoarece fluctuațiile în fluxul cerebral sunt asociate cu hemoragii cerebrale după încălzirea rapidă.

Scopul studiului: este de a elucida mecanismele acțiunii terapeutice a hipotermiei, de a stabili criteriile de selectare a nou-născuților care necesită terapie cu hipotermie, descrierea protoalelor, posibilelor complicații și îmbunătățirea managementului nou-născuților ce necesită inducerea hipotermiei terapeutice.

Material și metode: În studiu au fost incluși 55 de copii născuți la termen de 37-43 săptămâni în perioada 2013-2016, grupați în 2 loturi. Astfel, primul lot include 30 nou-născuți la care nu s-a aplicat hipotermia terapeutică, al doilea lot – 25 copii care s-au indus în hipotermia terapeutică. Pentru analiza statistică a rezultatelor a fost utilizat programul Statistica 8.0 [StatSoft, Inc. 2007, SUA]. Diferențele erau considerate statistic semnificative dacă $p < 0,05$. S-a efectuat analiza variatelor ANOVA după factorii incluși în studiu.

Criteriile de includere în studiu:

1. Termenul de gestație mai mare de 37 săptămâni.
2. Scorul Apgar 0-3 puncte
3. Copiii născuți în IMSP IMȘIC, inclusiv cei internați pe linia AVIASAN

Criteriile de excludere din studiu:

1. Termenul de gestație mai mic de 37 săptămâni
2. Scorul Apgar mai mare de 4 puncte
3. Copiii care la naștere au prezentat anomalii congenitale incompatibile cu viața.
4. Copiii mamelor cu febră în naștere, corioamniotită.
5. Copiii cu meningită confirmată.

Rezultate și discuții:

Tabelul 1.

Caracteristica comparativă a indicilor incluși în studiu pe loturi

Indicii	Lot 1 fără hipotermie	Lot 2 cu hipotermie	Valoarea p
Total copii	30	25	
Internați AVIASAN	8(26,6%)	15 (60%)	p<0.05
Internați IMSP IMși C	22(73,3%)	10 (40%)	p<0.05
Operație cezariană urgentă	14(46,7%)	10 (40%)	p>0.05
Naștere per vias naturalis	16 (53,3%)	15(60%)	p>0.05
Aplicarea forceps/ vacuum	6(20%)	5(29%)	p>0.05
Prolabarea cordonului ombilical	3(10%)	2(8%)	p>0.05
Decolare de placentă	4(13,3%)	3(12%)	p>0.05
Gestoză (preeclampsie)	12(40%)	9 (36%)	p>0.05
Circulară de cordon strânsă	9 (30%)	6 (24%)	p>0.05
Făt supramaturat	7(23,3%)	12(48%)	p<0.05
Lichid amniotic meconial	5(16,6%)	9(36%)	p<0.05
Deces	5(16,6%)	3(12%)	p>0.05
Greutea medie(kg)	3,8	3,75	p>0.05

În total pe parcursul anilor 2013-2016 au fost înregistrate 55 cazuri de asfixie severă, copiii născuți în IMSP IMșiC, precum și cei transferați pe linia AVIASAN. Acest grup de copii fiind împărțit în 2 loturi, criteriul de bază este prezența sau absența inducerii în hipotermie (tabelul 1). Procedura de inducere în hipotermie terapeutică a fost implementată mai recent, anul 2015-2016, ceea ce justifică numărul mai mic de nou-născuți în lotul II. Din analiza datelor obținute se determină un raport invers proporțional între lotul I și lotul II, la etapa locul nașterii nou născuților. Astfel, copiii internați pe linia AVIASAN din lotul I constituie 26,6 % versus 60% lotul II (p <0.05) și cei născuți la IMșiC – lotul I 73,3% vs 40% (p <0.05). Modul de naștere nu prezintă diferențe statistice, fiind aproape de egalitate în ambele loturi, dar e important faptul că toate operațiile cezariene au fost efectuate în mod urgent. Nu există diferențe procentuale mari între loturi indicii: prolabarea cordonului ombilical 10% vs 8%

(p >0.05), decolarea de placentă 13,3% vs 12% (p >0.05) și circulara de cordon strânsă în jurul gâtului 30% vs 24% (p >0.05). Preeclampsia, una din comorbiditățile materne, cu consecințe nefavorabile asupra prognosticului nou-născutului, la fel nu prezintă diferență statistică – 40% vs 36% (p >0.05), dar se observă că pragul de afectare poate fi atins la al treilea copil.

O semnificație statistică considerabilă este au datele copiilor născuți supramaturați, ceea care constituie 23,3% în lotul I și 48% în lotul II (p <0.05). Fătul născut peste termenul optim reprezintă un risc crescut de asfixie. Un factor important reprezintă calitatea lichidului amniotic, care a fost meconial în 16,6% cazuri în lotul I și 36% în lotul II (p <0.05). Toți acești indici scot în evidență graviditatea stării nou născuților din lotul II, deși copiii acestui lot au fost supuși inducerii în hipotermia terapeutică, cazurile de decese nu au scăzut semnificativ - 16,6% în lotul I și 12% în lotul II (p >0.05).

Tabelul 2.

Caracteristica comparativă a parametrilor clinici

Indicii	Lot I	Lot II	Valoarea p
Scorul Apgar 0-3 p	30	25	p<0,05
Durata VAP (zile)	5,7	4,5	p<0,05
EAB (normalizarea)	24 ore	9 ore	p<0,05
Hipertensiune pulmonară	11(36,6%)	6 (24%)	p<0,05
Sindromul convulsiv	13 (43,3%)	7 (28%)	p<0,05
Pneumotorax	4 (13,3%)	1 (4%)	P<0,05
Hemoragie intracraniană	7 (23,3%)	2 (8%)	p<0,05
EUN	8 (26,6%)	3 (12%)	p<0,05
Inițierea hipotermiei până la 6 h	0	19 (76%)	p<0,05

Conform datelor tabelului 2, caracteristica comparativă a parametrilor clinici, observăm că, deși lotul II este constituit din nou-născuți ce au fost induși în hi-

potermia terapeutică, nu toți dintre ei, ci doar 76%, au beneficiat de fereastra terapeutică, atunci când procedura se inițiază până la 6 ore de viață. Durata aflării la

suport respirator VAP în medie este mai mare în lotul II: 5,7 zile în lotul I vs 4,5 zile în lotul II. Un alt factor demonstrativ este starea echilibrului acido-bazic, normalizarea în medie fiind mai rapidă în lotul II \pm 9 ore vs lotul I \pm 24 ore, ceea ce oferă un punct pozitiv în starea ulterioară a nou-născutului.

Inducerea hipotermiei la acest grup de copii a avut un impact favorabil și în micșorarea altor comorbidități asociate acestei patologii. Hipertensiunea pulmonară este în scădere de la 36,6 % la 24% în lotul II ($p < 0,05$). Sindromul convulsiv și hemoragia intracraniană, ce denotă afectarea severă a SNC, marchează o scădere în ambele cazuri astfel, sindromul convulsiv s-a depistat în 43,3 % cazuri în lotul I și în doar 28% cazuri în lotul II ($p < 0,05$) iar hemoragia intracraniană 23,3% cazuri în lotul I și 8 % în lotul II ($p < 0,05$). Complicațiile suportului respirator, pneumotoraxul s-au redus de la 13,3% la 4% în lotul II ($p < 0,05$), acest fapt fiind determinat de durata medie de aflare la suport respirator în scădere a pacienților din lotul II. Cu

referire la tractul gastrointestinal, patologia cea mai frecventă la copiii cu asfixie severă este enterocolita ulcero-necrotică, o diferență statistică fiind înregistrată și la acest capitol, 26,6% în lotul I vs 12% în lotul II ($p < 0,05$).

Concluzie

Hipotermia terapeutică reduce semnificativ morbiditatea și mortalitatea nou-născuților asfixiați. Cu toate acestea, mulți din cei care supraviețuiesc rămân cu sechele de diferit grad la programul follow-up, ceea ce demonstrează necesitatea asocierii mecanismelor neuroprotective. Siguranța și efectivitatea protocoalelor elaborate trebuie permanent revizuite. În acest studiu s-au elucidat beneficiile inducerii în hipotermie a nou-născuților cu encefalopatie severă. Pentru viitor avem scopul de a îmbunătăți eficacitatea terapiei prin inducerea precoce în hipotermie a nou-născuților cu asfixie severă.

Bibliografie

1. Tagin MA, Woolcott CG, Vincer MJ, Whyte RK, Stinson DA. Hypothermia for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy: an updated systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166:558---66.

2. Shankaran S, Laptook A, Wright LL, Ehrenkranz RA, Donovan EF, Fanaroff AA, et al. Whole-body hypothermia for neonatal encephalopathy: animal observations as a basis for a randomized, controlled pilot study in term infants. *Pediatrics.* 2002;110:377---85.

3. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:111---6.

4. Edwards AD, Brocklehurst P, Gunn AJ, Halliday H, Juszczak E, Levene M, et al. Neurological outcomes at 18 months of age after moderate hypothermia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: synthesis and meta-analysis of trial data. *Br Med J.* 2010;340:c363.

5. Shankaran S, Laptook AR, Tyson JE, Ehrenkranz RA, Bann CM, Higgins RD, et al. Evolution of encephalopathy during wholebody hypothermia for neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2012;160:567---72.

6. Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system. *Nature.* 2000;407:802---9.

7. Northington FJ, Graham EM, Martin LJ. Apoptosis in perinatal hypoxic-ischemic brain injury: how important is it and should it be inhibited? *Brain Res.* 2005;50:244---57.

8. Wassink G, Gunn ER, Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. The mechanisms and treatment of asphyxial encephalopathy. *Front Neurosci.* 2014;8:40.

9. Drury PP, Bennet L, Gunn AJ. Mechanisms of hypothermic neuroprotection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010;15:287---92.

10. Silveira RC, Procianny RS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor- α levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr.* 2003;143:625---9.

11. Ohmura A, Nakajima W, Ishida A, Yasuoka N, Kawamura M, Miura S, et al. Prolonged hypothermia protects neonatal rat brain against hypoxic-ischemia by reducing both apoptosis and necrosis. *Brain Dev.* 2005;27:517---26.

12. Northington FJ, Chavez-Valdez R, Martin LJ. Neuronal cell death in neonatal hypoxia-ischemia. *Ann Neurol.* 2011;69:743---58.

13. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Atkins DL, Chameides L, Goldsmith JP, et al. Part 11: neonatal resuscitation: 2010 international consensus on cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care science with treatment recommendations. *Circulation.* 2010;122:S516---38.

14. Procianny RS. Hipotermia terapeutică. SBP. Departamento de Neonatologia. Documento científico [cited 2015 Jul 25]. Available from: <http://www.sbp.com.br/pdfs/hipotermia-terapeutica.pdf>.

15. Jacobs SE, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi WO, Inder TE, Davis PG. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;1:CD003311.

16. Miller SP, Ramaswamy V, Michelson D, Barkovich AJ, Holshouser B, Wycliffe N, et al. Patterns of brain injury in term neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2005;146:453---60.

17. Gunn AJ, Wyatt JS, Whitelaw A, Barks J, Azzopardi D, Ballard R, et al. Therapeutic hypothermia changes the prognostic value of clinical evaluation of neonatal encephalopathy. *J Pediatr.* 2008;152:55---8.

18. Murray DM, Boylan GB, Ryan CA, Connolly S. Early EEG findings in hypoxic-ischemic encephalopathy predict outcomes at 2 years. *Pediatrics.* 2009;124:e459---67.

19. Nash KB, Bonifacio SL, Glass HC, Sullivan JE, Barkovich AJ, Ferriero DM, et al. Video-EEG monitor-

ring in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neurology*. 2011;76:556---62.

20. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriero DM, et al. Selective head cooling with mild systemic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2005;365:663---70.

21. Azzopardi DV, Strohm B, Edwards AD, Dyet L, Halliday HL, Juszczak E, et al. Moderate hypothermia to treat perinatal asphyxial encephalopathy. *N Engl J Med*. 2009;361:1349---58.

22. Toso PA, González AJ, Pérez ME, Kattan J, Fabres JG, Tapia JL, et al. Clinical utility of early amplitude integrated EEG in monitoring term newborns at risk of neurological injury. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:143---8.

23. Shankaran S, Pappas A, McDonald SA, Laptook AR, Bara R, Ehrenkranz RA, et al. Predictive value of an early amplitude integrated electroencephalogram and neurologic examination. *Pediatrics*. 2011;128:e112---20.

24. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, et al. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med*. 2005;353:1574---84.

25. Eicher DJ, Wagner CL, Katikaneni LP, Hulsey TC, Bass WT, Kaufman DA, et al. Moderate hypothermia in neonatal encephalopathy: efficacy outcomes. *Pediatr Neurol*. 2005;32:11---7.

26. Lin ZL, Yu HM, Lin J, Chen SQ, Liang ZQ, Zhang ZY. Mild hypothermia via selective head cooling as neuroprotective therapy in term neonates with perinatal asphyxia: an experience from a single neonatal intensive care unit. *J Perinatol*. 2006;26:180---4.

27. Mourvillier B, Tubach F, van de Beek D, Garot D, Pichon N, Georges H, et al. Induced hypothermia in severe bacterial meningitis: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2174---83.

28. Wintermark P, Boyd T, Gregas MC, Labrecque M, Hansen A. Placental pathology in asphyxiated newborns meeting the criteria for therapeutic hypothermia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:579e1---9.

29. Laptook A, Tyson J, Shankaran S, McDonald S,

Ehrenkranz R, Fanaroff A, et al. Elevated temperature after hypoxic-ischemic encephalopathy: risk factor for adverse outcomes. *Pediatrics*. 2008;122:491---9.

30. Laptook AR, McDonald SA, Shankaran S, Stephens BE, Vohr BR, Guillet R, et al. Elevated temperature and 6- to 7-year outcome of neonatal encephalopathy. *Ann Neurol*. 2013;73:520---8.

31. Jacobs SE, Morley CJ, Inder TE, Stewart MJ, Smith KR, McNamara PJ, et al. Whole-body hypothermia for term and near-term newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011;165:692---700.

32. Shankaran S, Laptook AR, Pappas A, McDonald SA, Das A, Tyson JE, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312:2629---39.

33. Sarkar S, Donn SM, Bapuraj JR, Bhagat I, Barks JD. Distribution and severity of hypoxic-ischaemic lesions on brain MRI following therapeutic cooling: selective head *versus* whole body cooling. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F335---9.

34. Pauliah SS, Shankaran S, Wade A, Cady EB, Thayyil S. Therapeutic hypothermia for neonatal encephalopathy in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2013;8:e58834.

35. Sarkar S, Barks JD. Systemic complications and hypothermia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2010;15:270---5.

36. Róka A, Melinda KT, Vársárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2008;121:e844---9.

37. Wintermark P, Hansen A, Warfield SK, Dukhovny D, Soul JS. Near-infrared spectroscopy *versus* magnetic resonance imaging to study brain perfusion in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy treated with hypothermia. *Neuroim-age*. 2014;85:287---93.

Larisa Crivceanscaia, Ludmila Brunchi, M. Efros, Liuba Rusu, Inna Sîrghe, Ana Nagîț
PNEUMONIA ASOCIATĂ DE VENTILATOR ÎN SECȚIA ATI NOU-NĂSCUȚI
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

SUMMARY

VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA IN NEWBORNS

Keywords: Ventilator-associated pneumonia, VAP, nosocomial infection, newborn.

Ventilator-associated pneumonia (VAP) is defined as nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. VAP is a major problem in neonatal care, as it is considered to be the main cause of infection-related death in the NICU.

The goal of the study was to determine the characteristics and risk factors for VAP in critically newborns, as well as to determine the main bacterial agents involved in VAP, in order to initiate the specific treatment as soon as possible.

Materials and methods: This study was performed on a group of 75 patients hospitalized in NICU at IMSP IMsC, during 2015 year, without any respiratory surgical pathology, with age up to one month, who received mechanical ventilation (VAP) more than 48 hours. These children were divided into 2 groups, clinically and paraclinically evaluated.

Results: The study results demonstrates that mechanical ventilation cause an increased risk for VAP, as higher as the exposure to mechanical ventilation increase and decrease the gestational age and birth weight. The most involved bacteria in pathological process seems to be gram – negative species which would allow us to improve approaching tactics. Considering that these children require more special and more frequent use of invasive care methods, which in itself represents a risk factor for VAP, and high risk of death among newborns, this nosology deserve more attention in order to improve therapeutic management.

РЕЗЮМЕ

ВЕНТИЛЯТОР-АССОЦИИРОВАННАЯ ПНЕВМОНИЯ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: Вентилятор-ассоциированная пневмония, ИВЛ, внутриутробная инфекция, новорожденный.

Вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) считается внутрибольничной пневмонией у больных находящихся на искусственной вентиляции легких. ВАП является одной из основных проблем в уходе за новорожденными в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Считается наиболее важной инфекционной причиной смерти у новорожденных.

Цель исследования: Целью данного исследования было изучение факторов риска, клинических и лабораторных особенностей ВАП у новорожденных в критическом состоянии, а также выявление бактериальных агентов вызывающих ВАП, с целью начала специфического антибактериального лечения на ранней стадии.

Материалы и методы: Данное исследование включало 75 пациентов, госпитализированных в ОРИТ нн, РМСИ ИМșiС в течение 2015 года без легочной хирургической патологии, в возрасте до одного месяца, которые находились на искусственной вентиляции (ИВЛ) > 48 часов. Эти дети были разделены на 2 группы и были обследованы клинически и лабораторно.

Результаты: Результаты исследования показали, что длительная ИВЛ повышает риск развития ВАП, особенно в группе детей с малым гестационным возрастом и малой массой тела при рождении. Изолирование бактериальных культур из крови и эндотрахеальной трубки выявили преобладание грамотрицательной флоры, что позволило нам улучшить тактику подхода и результаты лечения. Учитывая тот факт, что эти дети требуют особой заботы и более частого использования инвазивных методов, что само по себе является фактором риска для ВАП и высоким риском смерти среди новорожденных, эта нозология заслуживает внимания в целях улучшения терапевтической тактики.

Introducere. PAV este definită ca o pneumonie dobândită în spital la pacienții care au stat la ventilație mecanică prin tub endotraheal sau traheostomă [1]. PAV care apare în primele 48-72 ore după instalarea tubului endotraheal este numită pneumonie precoce, care de obicei este rezultatul aspirației ce complică procesul de intubație, în timp ce pneumonia care apare mai târziu de 72 ore se consideră pneumonie tardivă. [2]

PAV este asociată cu 30% din infecțiile nosocomiale în secțiile ATI. [3] Patogeneza PAV include 2 procese: colonizarea bacteriană a căilor respiratorii superioare și aspirarea secrețiilor contaminate în căile respiratorii mai mici din cauza presiunii pozitive care se aplică în timpul ventilației mecanice. [4]

Agentul etiologic al PAV poate varia în dependență de durata aflării în staționar, comorbidități și expunerea la agenți bacterieni [5]. Bacilii aerobi gram negativi acoperă mai mult de 60% din cazurile PAV. Cu toate acestea unele studii arată că bacteriile gram pozitive devin mai frecvent întâlnite, fiind predominant izolat *St. Aureus*. [6]

Criteriile folosite pentru a diagnostica PAV la nou-născuți sunt următoarele: ventilație mecanică 48 ore, înrăutățirea schimbului de gaze cu creșterea necesităților în oxigen, 2 sau mai multe radiografii toracice cu prezența noilor infiltrate, consolidări, cavități sau pneumatocele și cel puțin trei semne și simptome din următoarele: instabilitate termică, weezing, tahipnee, tuse, dereglarea frecvenței cardiace, modificările secrețiilor, sau cantitate anormală de leucocite. Criteriile nu au fost validate la nou-născuți și de obicei la ei este o interpretare subiectivă deoarece PAV se suprapune cu o altă patologie. [7]

Criteriile clinice pentru diagnosticul PAV au fost stabilite de către Sistemul Național de Supraveghere a Infecțiilor nosocomiale și CDC (2004) ca fiind următoarele: pacienții ventilați mai mult de 48 ore și stabilirea a cel puțin 3 din următoarele criterii: temperatura rectală $>38^{\circ}\text{C}$ sau $<35,5^{\circ}\text{C}$, leucocite în sânge $>10 \times 10^3 / \text{mm}^3$ și/ sau deviere spre stînga a formulei leucocitare sau leucocite în sânge $<3 \times 10^3 / \text{mm}^3$, >10 leucocite în cultura aspiratului endotraheal, (în câmpul de vedere), cultura pozitivă din aspiratul endotraheal și infiltrate pulmonare noi, persistente sau progresive. [8]

Cu toate acestea, la pacienții fără patologie cardiacă sau pulmonară vădită (SDR, displazie bronhopulmonară, edem pulmonar sau boală pulmonară cronică obstructivă), este acceptată o radiografie pulmonară definitivă.

Adițional radiografiei anormale pacientul trebuie să mai prezinte cel puțin unul din următoarele simptome: febra ($>38^{\circ}\text{C}$) fără alte cauze cunoscute, leucopenie ($<4000/\text{mm}^3$) sau leucocitoză ($>12000/\text{mm}^3$) și cel puțin 2 din următoarele criterii: nou episod de spută purulentă, schimbarea caracterului sputei, creș-

terea secrețiilor respiratorii, creșterea necesităților de aspirare, noi episoade de tuse, dispnee sau tahipnee, raluri sau sunete respiratorii, înrăutățirea schimbului de gaze, creșterea necesităților de oxigen sau de ventilație. [9]

Determinarea agentului cauzal al PAV este esențială pentru tactica terapeutică, astfel încât este o evidență strictă a efectelor adverse de la administrarea empirică neadecvată a tratamentului antibacterian [10]. Diagnosticul bacteriologic se efectuează în baza unei culturi obținute din căile respiratorii inferioare prin aspirație traheală, care se consideră a fi metoda optimă de diagnostic [11].

Scopul acestei lucrări este de a determina caracteristicile și factorii de risc ai PAV în stările critice ale nou-născuților.

Material și metode. Acest studiu s-a efectuat pe un lot de 75 pacienți internați în secția ATI nou-născuți, IMSP IMșiC, pe parcursul anului 2015, care au primit ventilație mecanică .

Criterii de includere:

1. Nn care s-au aflat la VAP > 48 ore
2. Nn cu indicații medicale sau cauze chirurgicale extrapulmonare care necesită ventilație mecanică.

Criterii de excludere:

1. Vârsta > 1 lună
2. Probleme chirurgicale ale aparatului respirator
3. Prezența pneumoniei congenitale
4. Prezența pneumoniei cauzată de aspirația de meconiu

În cei 75 nou-născuți incluși în studiu, au fost divizați în 2 grupuri: primul grup – 45 nou-născuți care au dezvoltat pneumonie postventilatorie (PAV) și 30 nou-născuți non-PAV.

Toți copiii au fost supuși unei evaluări clinice și paraclinice:

1. Istoricul pacientului (date despre pacient, părinți, istoricul perinatal, starea la momentul actual și istoricul familial)
2. Examenul clinic complet
3. Investigațiile de laborator inclusiv:
 - a. Cultura sângelui
 - b. PCR ($N < 6$)
 - c. Radiografia toracică la internare și la necesitate
 - d. EAB
 - e. Monitorizarea parametrilor VAP inclusiv PIP, PEP, FR, Ti, FiO_2
 - f. Lavaj bronhoalveolar non-bronhoscopic

Rezultatele studiului. Grupul cu PAV și fără PAV diferă semnificativ în relație cu vârsta de gestație și greutate. Durata ventilației mecanice a fost semnificativ mai mare la pacienții cu PAV vs cei non-PAV. În același timp nu există diferență de tipul nașterii sau indicațiile pentru internare în ATI.

Analizând indicatorii clinici și radiologici a scos în evidență incidența mai mare la pacienții cu PAV a hipotermiei, secrețiilor mucopurulente din tubul en-

dotraheal și auscultativ raluri precum și prezența infiltratelor cu progresia lor la examenul radiografic al cutiei toracice. S-a observat la fel creșterea nr. leucocitelor, PCR și nivelelor PaCO₂ în gazele sângelui cu o scădere semnificativă a proteinei generale și PaO₂.

Microorganismele determinate în fluxul sangvin al pacienților cu PAV au fost: mai frecvent întâlnite- A.baumani, Ent.faecum, St.epidermalis (cite 15,38%) și mai rar Kl.pneumoniae, Ps. Aeruginosa, E.coli, Ent. cloacae, St.saprophitus, St. viridians, St.beta hemoly-

tic (câte 7,7%). 71,1% din culturile de sânge a pacienților cu PAV erau sterile. În lavajul bronhoalveolar s-au depistat: A.baumani (33,3%), Klebsiella pneumoniae, S.agglomerans și e.cloacae câte 20%, iar Pseudomonas aeruginosa (10%).

În comparație cu copii cu PAV, în grupul copiilor non-PAV 86,6% din hemoculturi sunt sterile, iar în cele pozitive s-a depistat Ent.faecum, E.coli, Ent.cloacae și St.epidermalis – câte un caz (3,35%).

Tabelul 1.

Date comparative între grupurile de nou născuți cu PAV și non-PAV

Variabilele	PAV	Non-PAV	p
Vârsta de gestație	31,6±4,5	32,7±3,3	>0,001
Greutatea la naștere	1,9±0,7	2,3±0,5	<0,05
Durata aflării în ATI nn (zile)	20±8	12±7,5	<0,001
Durata aflării la VAP (zile)	18±7	11±3	<0,001
Modul nașterii			
Natural	20 (44,4%)	13 (43,3%)	<0,05
Operație cezariană	25 (53,6%)	17 (56,7%)	<0,05
Indicațiile admiterii în ATI nn			
SDR	33 (73,3%)	19 (63,3%)	>0,05
HIV	2 (4,5%)	1 (3,3%)	>0,05
Apneea prematurului	5 (11,1%)	3 (10,0%)	>0,05
RDIU	5 (11,1%)	7 (23,4%)	>0,05

Tabelul 2.

Comparația între cele 2 grupuri de pacienți în funcție de manifestările clinice.

Manifestările Clinice	PAV (N=45)	Non-PAV (N=30)	P
Hipotermia	32 (71,1%)	11 (36,7%)	<0,05
Hipertermia	13 (28,9%)	10 (33,3%)	<0,05
Temperatura normală	-	9 (30%)	<0,05
Raluri pulmonare	38 (84,4%)	9 (30%)	<0,001
Secreții mucopurulente din tubul endotraheal	37 (82,2%)	9 (30%)	<0,001
Examenul radiologic	45 (100%)	10 (33,3%)	<0,001
Progresarea infiltrației	34 (75,5%)	5 (16,6%)	<0,001

Tabelul 3.

Compararea grupelor de studiu în funcție de investigațiile de laborator și rezultatul EAB

Investigații de laborator	PAV (N=45)	Non-PAV (N=30)	P
Leucocite	25,6±8,2	16±5,3	<0,001
Hb	180±24	176±26	>0,05
Trombocite	225±157	238±150	>0,05
PCR	46,9±38	26±30	<0,05
Urea	50±23	55±28	>0,05
Creatinina (0,3-1,0 mg/dl)	57±30	60±27	>0,05
Proteina generală	38±11	42±8	<0,05
PaCO ₂ (mmHg)	60±10	41,3±9,3	<0,05
Saturația O ₂	69±5,6	76,8±9,7	<0,05
Pa O ₂ (mmHg)	56,1±7,3	77,1±8,2	<0,05

Hemoculturile bacteriene la nou-născuții cu PAV

Nr. total de hemoculturi pozitive	PAV(N=45)	Non-PAV (N=30)	P
Sterile	32 (71,1%)	26 (86,6%)	>0,05
A.baumani	2 (15,38%)	-	>0,05
Ent. faecum	2 (15,38%)	1 (3,35%)	>0,05
Kl.pneumoniae	1 (7,7%)	-	>0,05
Ps. aeruginosa	1 (7,7%)	-	>0,05
E. coli	1 (7,7%)	1 (3,35%)	>0,05
Ent. cloacae	1 (7,7%)	1 (3,35%)	>0,05
St. epidermalis	2 (15,38%)	1 (3,35%)	>0,05
St. saprophytus	1 (7,7%)	-	>0,05
St. viridans	1 (7,7%)	-	>0,05
St. beta hemolitic	1 (7,7%)	-	>0,05

Tabelul 5.

Însămânțarea culturilor bacteriene din tubul endotraheal

Nr. total de culturi	10	
A.baumani	3	33,3%
Kl.pneumoniae	2	20%
Ps. aeruginosa	1	10%
S. agglomerans	2	20%
Ent. cloacae	2	20%

Discuții. Ventilația mecanică este o componentă esențială a îngrijirii contemporane a nn. Din păcate, însă, ventilația mecanică și intubarea traheală sunt asociate cu un risc înalt de a dezvolta PAV [12]. Pe lângă acestea statutul nutrițional slab și hiponatriemia la fel contribuie la dezvoltarea PAV [13].

În acest studiu, vârsta de gestație medie a nn diagnosticați cu PAV este semnificativ mai redusă decât al celor non-PAV. Rezultatele obținute sunt asemănătoare cu alte studii, care au raportat la fel că rata PAV crește semnificativ cu scăderea vârstei de gestație. [14] De asemenea, greutatea medie la naștere este semnificativ mai mică la pacienții PAV vs cei non-PAV ($p=0.05$). Aceste rezultate au fost similare cu cele obținute de Chastre et all. [9], care a raportat într-un studiu multidisciplinar că rata PAV a fost cea mai înaltă la categoria de copii cu masa la naștere 1000-1500 g.

Durata prelungită de aflare în secțiile ATI este un factor de risc pentru PAV. De asemenea, durata de aflare la ventilație mecanică în general crește riscul infectării prin expunerea prelungită la alte dispozitive precum nebulizator, umidificatoare și circuite ventilatorii închise, care s-au dovedit a fi o sursă importantă de microorganisme și un mediu favorabil pentru dezvoltarea lor. Ceea ce am obținut și în studiul nostru [14].

Grupul de pacienți cu PAV evaluat de noi se caracterizează prin prezența hipotermiei, a ralurilor la auscultație și a secrețiilor mucopurulente din tubul endotraheal. Rezultate asemănătoare au fost raportate și de alte studii [15]. În toate cazurile de PAV stabilite clinic, aceasta s-a confirmat și prin examenul radiolo-

gic după cum arată și rezultatele studiului lui Erbay ș. a. [16].

Noi am depistat o diferență semnificativă între copiii cu PAV și cei non-PAV în privința numărului total de leucocite și titrul PCR-ului [17]. Hipoproteinemia, considerată un indicator al statutului nutrițional insuficient, s-a întâlnit frecvent la grupul cu PAV, ceea ce poate fi cauzat de sporirea producerii hepatice a proteinelor de fază acută așa ca globulinele, fibrinogenul și haptoglobinele [18].

Concluzie:

Cei mai importanți factori de risc pentru dezvoltarea PAV în secția noastră sunt prematuritatea, greutatea mică la naștere, durata prelungită de aflare la ventilație mecanică, alimentarea enterală și utilizarea dispozitivelor invazive cum este cateterul ombilical. Microorganismele gram negative cuprind majoritatea culturilor obținute din lavajul endotraheal. Prin urmare se impune urmarea strictă a protocoalelor de determinare și supraveghere a infecției, acordarea unei îngrijiri calitative, utilizarea circuitelor ventilatorii disponibile, evitarea după posibilitate a cateterului venos central sau altor proceduri invazive, aspirației închise și utilizarea pe larg a culturilor din lavajul bronhoalveolar. În pofida tuturor progreselor în îngrijirea nou-născuților, încă sunt binevenite studiile pentru a elabora un pachet de intervenții necesare pentru prevenirea PAV.

Bibliografie

1. Leone M, Garcin F, Bouvenot J. Ventilator associated pneumonia breaking the vicious circle of antibiotic overuse. Crit Care Med 2005; 33:379–385.
2. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165:867–903.
3. Foglia E, Meier M, El-ward A. Ventilator-associated pneumonia in neonatal and pediatric intensive care units. Clin Microbiol Rev 2007; 20:409–425.
4. Safdar N, Crnich CJ, Maki DG. The pathogenesis of ventilator associated pneumonia: its relevance to developing effective strategies for prevention. Respir Care 2005; 50:725–739.

5. Torres A, Ewig S. Diagnosing ventilator associated pneumonia. *N Engl J Med* 2004; 350:433–435.
6. Shaw MJ. Ventilator associated pneumonia in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 163:1520–1523.
7. Garland JS. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia in neonate. *Clin Perinatol* 2010; 37:629–643.
8. Niederman MS. The clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50:788–796.
9. Chastre J. Conference summary: ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50:975–983.
10. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, *et al.* Microbial investigations in ventilator associated pneumonia. *Eur Respir J* 2001; 17:791–801.
11. Carvalho CE, Berezin EN, Pistelli IP. Sequential microbiological monitoring of tracheal aspiration intubated patients admitted to a pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 2005; 81:29–33.
12. Arora SC, Mudallal YM, Lee C, *et al.* Non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage in the microbiological diagnosis of pneumonia in mechanically ventilated patients. *Non-Intensive Care Med J* 2000; 26:942–949.
13. Aly H, Badawy M, El-Kholy A, Nabil R, Mohamed A. Randomized controlled trial on tracheal colonization of ventilated infants: can gravity prevent ventilator associated pneumonia? *Pediatrics* 2008; 122:770–774.
14. Tripathi S, Malik GK, Jain A, *et al.* Study of ventilator associated pneumonia in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcome. *Internet J Med Update* 2010; 5:12–19.
15. Apisarnthanarak A, Hozmann-Pazgal G, Hamvas A, *et al.* Ventilator associated pneumonia in extremely preterm neonates in neonatal intensive care unit: characteristics, risk factors and outcomes. *Pediatrics* 2003; 112:1283–1289.
16. Erbay RH, Yalcin AN, Zencir M, *et al.* Costs and risk factors for ventilator associated pneumonia in a Turkish University Hospital's Intensive Care Unit: a case control study. *BMC Pulm Med* 2004; 4:3.
17. Povoia P, Coelho L, Almeida E. C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:101–108.
18. Alp E, Güven M, Yildiz O, *et al.* Incidence, risk factors and mortality of nosocomial pneumonia in intensive care units: a prospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2004; 3:1–17.
19. Berthelot P, Grattard H, Patural A, *et al.* Nosocomial colonization of premature babies with *Klebsiella* in developing countries. *Epidermiol J* 2001; 22:148–151.
20. Koksall N, Hacimustafaoglu M, Celebi S, *et al.* Non-bronchoscopic bronchoalveolar lavage for diagnosis of ventilator associated pneumonia in newborn. *Turk J Pediatr* 2006; 48:213–220.
21. Petdachai W. Ventilator associated pneumonia in newborn intensive care unit. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 3:724–729.

© Iurie Dondiu, Alina Ușanli, Eugenia Guțu

Iurie Dondiu, Alina Ușanli, Eugenia Guțu
**EVALUAREA MORTALITĂȚII MATERNE
 ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN ANUL 2015**

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

SUMMARY

ASSESSMENT OF MATERNAL MORTALITY IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA IN 2015

Key words: maternal mortality, structure, causes, prevalence, prediction.

Introduction: *Maternal mortality is an important demographic indicator, reflecting the interaction between several key factors: social, economic, environmental, medical and organizational circumstances [4,3]. Thus, it reflects not only the state of somatic and reproductive health of women, quality obstetrics and obstetrical activity of institutions, but also the efficiency of the health system as a whole. In the Republic of Moldova, this problem continues to be actual and maternal mortality rate remains unacceptably high due to the ongoing crisis. [2]*

Purpose: *To estimate maternal deaths recorded in 2015 and identify the risk factors, structure and some clinical aspects.*

Materials and Methods: Prospective analysis of 12 cases of maternal mortality in the Republic of Moldova was carried out for 2015. The collection of materials was conducted using questionnaires. Processing of the data were performed using the application package software SPSS 20 and Microsoft Excel 2010.

Results: The analysis of the age structure revealed that in most cases maternal deaths occurred at the age of 30-39 (75%) years. By assessing social status – 66,7% proved to be unemployed and 83.3% of the cases occurred in the rural areas. Maternal mortality cases at home, remains considerably high – 25% (3). An overall important factor is the prevalence of multiparas' mortality (41.6%). Every second woman during pregnancy had complications with 2-3 pathologies. Four patients had problems during childbirth and that was the reason for caesarean section in a matter of urgency in 33.3% of cases. The direct causes of maternal mortality amounted to 33.3%, while indirect causes – 66.7% of cases.

Conclusion: Maternal mortality in the Republic of Moldova remains high and does not tend to have a steady decline in the last decade. The vast majority of the dead women were residents of rural areas with poor socio-economic status. There is also a high maternal mortality rate for cases occurred outside medical institutions (25%). The study shows that 50% of deaths in 2015 were preventable, 41.7% – conditionally preventable and only in 1 case, unavoidable.

РЕЗЮМЕ

ОЦЕНКА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ МОЛДОВА В 2015 ГОДУ

Ключевые слова: материнская смертность, структура, причины, распространенность, прогнозирование.

Введение: Материнская смертность является важнейшим демографическим показателем, отражающим взаимодействие как социально-экономических, экологических, так и медико-организационных факторов [4,3]. Таким образом он отражает не только состояние соматического и репродуктивного здоровья женщины, качество родовспоможения, деятельность акушерско-гинекологических учреждений, но и эффективность функционирования системы здравоохранения в целом. В Республике Молдова эта проблема продолжает занимать особое место и на фоне продолжающегося кризиса остается недопустимо высока [2].

Цель: оценка случаев материнской смертности, зарегистрированных в 2015 году с выявлением факторов риска, структуры и некоторых клинических аспектов.

Материал и методы: Был проведен проспективный анализ 12 случаев материнской смертности в Республике Молдова за 2015 год. Сбор материала осуществлялся методом анкетирования. Обработка полученных данных производилась с использованием пакета прикладных компьютерных программ SPSS 20 и Microsoft Excel 2010.

Результаты: При анализе возрастной структуры установлено, что наиболее часто материнская смертность встречалась в возрасте 30-39 (75%) лет. При оценке социального статуса – 66,7% были безработными, а в 83,3% случаев уроженцы сельской местности. Достаточно высоким остается показатель материнской смертности на дому – 25% (3) случаев. Принципиально важным фактором является преобладание в структуре смертности многорожавших (41,6%). У каждой второй женщины течение беременности было осложнено 2-3 патологиями. У 4 пациенток отмечалось неблагоприятное течение родов, что и послужило причиной проведения кесарева сечения в срочном порядке в 33,3% случаев. Прямые причины материнской смертности составили 33,3%, а не прямые причины – 66,7% случаев.

Выводы: Материнская смертность в Республике Молдова остается высокой и не имеет тенденции к стабильному снижению в последнее десятилетие. Абсолютное большинство умерших женщин – жительницы сельской местности с неблагоприятным социально-экономическим статусом. Остается высокой материнская смертность вне лечебных учреждений (25%). Проведенный анализ показал, что в 2015 году 50% смертей были предотвратимыми, 41,7% – условно-предотвратимыми и только в 1 случае непредотвратимы.

Introducere. Mortalitatea maternă continuă să reprezinte un indicator al statutului pacientelor, accesului lor la serviciile medicale și, în același timp, al capacităților sistemului sanitar de a răspunde la necesitățile femeilor. Conform mai multor relații, majoritatea deceselor materne poate fi evitată, cu condiția că se deține o informație veridică despre cauzele care le-au provocat. [6,3]

Sistemul existent de investigare a deceselor materne este imperfect și nu permite identificarea tuturor neconformităților existente, pentru prevenirea lor în continuare. Organizația Mondială a Sănătății propu-

ne utilizarea altui mecanism de analiză a mortalității materne, bazat pe învățarea lecțiilor după un studiu confidențial și acționarea în funcție de rezultatele evaluării. [1]

Reieșind din aceste recomandări, la nivel național în Republica Moldova, pe parcursul ultimilor 3 ani, comisia specială a Ministerului Sănătății nu analizează cazurile de decese materne, ele fiind discutate numai la nivel instituțional, cu implicarea și altor structuri medicale care au prestat servicii acestor femei. Concomitent, activează Comitetul Național pentru analiza confidențială a mortalității materne

care, utilizând instrumente specifice Anchetei Confidențiale bazate pe anonimitate, evaluează fiecare caz de deces matern, cu prezentarea unui raport o dată la 3–5 ani.

Ultimul raport a fost elaborat în anul 2010, de aceea considerăm importantă informarea specialiștilor în domeniu și managerilor din sistemul de sănătate cu situația curentă a deceselor matern înregistrate în Republica Moldova.

Scopul studiului: Evaluarea cazurilor de mortalitate maternă înregistrate în Republica Moldova în anul 2015, cu evidențierea factorilor predispozanți, structurii deceselor și corectitudinii conduitei clinice.

Material și metode: Studiul prospectiv de față a fost realizat pe parcursul anului 2015 la 12 paciente cu aplicarea unui chestionar special. Rezultatele obținute au fost analizate cu ajutorul programului SPSS 20 și Microsoft Excel 2010, fiind prezentate în diagrame și tabele.

Rezultate. La nivel global, în anul 2015 au fost înregistrate 303 000 cazuri de mortalitate maternă, comparativ cu 532.000 în 1990. Acesta este un succes evident, întrucât la nivel mondial rata decesului s-a redus de la 385 la 100 000 de nou-născuți vii în anul 1990 până la 216 în anul 2015. [4,7]

În Republica Moldova, pe parcursul anului 2015, au avut loc 12 decese matern. Rata mortalității matern calculate la 100 000 de nou-născuți vii a constituit 31,1.

Nivelul mortalității matern în Republica Moldova, comparativ cu țările CSI, este mai scăzut în anul 2015 ca în Kârgâzstan – 71; Georgia – 36; Tadjikistan – 32; Turkmenia – 42; Uzbekistan – 36, dar mai ridicat ca în Armenia – 25; Azerbaidjan – 25; Belarus – 4; Kazahstan – 12; Ucraina – 24; Federația Rusă – 25, și de câteva ori depășește nivelul țărilor Uniunii Europene: Cehia – 4; Danemarca – 3; Finlanda- 3; Franța – 8; Germania – 6; Grecia – 3; Norvegia – 5; Polonia – 3; Slovacia – 6. [5]

Coeficientul mortalității matern în perioada analizată este la noi în creștere, practic dublu față de anii 2013 – 2014, având un caracter oscilatoriu pe parcursul ultimului deceniu (fig.1). [2,8]

Tabelul 1

Rata mortalității matern la 100 000 nou-născuți vii în țările CSI și unele țări din Uniunea Europeană, în anul 2015

Țara	Rata MM la 100 000 nou-născuți
Armenia	25
Azerbaidjan	25
Belarus	4
Kazahstan	12
Cehia	4
Kârgâzstan	71
Danemarca	3
Federația Rusă	25
Finlanda	3
Franța	8
Georgia	36
Germania	6
Grecia	3
Norvegia	5
Polonia	3
Slovacia	6
Tadjikistan	32
Turkmenistan	42
Ucraina	24
Uzbekistan	36

Vârsta pacientelor decedate în 9 cazuri (75%) era de 30-39 ani și la 3 femei (25%) se situa în intervalul 20-29 ani. Majoritatea absolută a femeilor decedate a fost din mediul rural – 10 (83,5%).

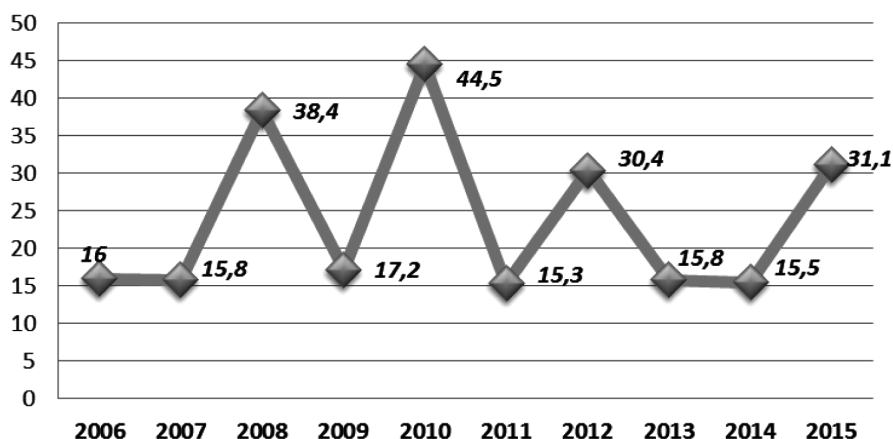


Fig. 1. Rata mortalității matern în RM la 100 000 copii născuți vii, anii 2006-2015

Repartizarea cazurilor de mortalitate maternă după locul de deces a stabilit că în cadrul centrelor perinatologice de nivelul I a decedat o femeie (8,3%), în cele de nivelul II au decedat 3 femei (25%), iar la nivelul III – o pacientă (8,3%). În alte instituții medicale (Institutul de Neurologie și Neurochirurgie, Institutul de Cardiologie, Institutul de Medicină Urgentă) au avut loc 4 cazuri de deces (33,3%), ceea ce confirmă o pondere înaltă a patologiei extragenitale în structura mortalității materne, dar și necesitatea transferării timpurii a acestor paciente în instituții specializate (fig. 2).

Este îngrijorător faptul că fiecare al 4-lea deces matern a survenit la domiciliu – 25% (3 femei), iar pe parcursul anilor 2003–2015 rata deceselor la domiciliu rămâne foarte înaltă (fig.3).

Din numărul femeilor decedate putem constata că fiecare al treilea deces – 33,3% (4) – a avut loc în timpul sarcinii, dar totuși majoritatea – 66,7% (8), au murit în perioada de lăuzie.

Un mare interes pentru studiul efectuat îl prezintă statutul socio-economic al femeilor decedate. S-a stabilit că majoritatea din ele, 83,3% (10) erau în căsnicie, 1 (8,3%) – divorțată, 1 (8,3%) – în concubinaj, iar 8 (66,7%) erau neangajate în câmpul muncii. Din totalitatea cazurilor, la 4 femei existau probleme de ordin social, cum ar fi: prezența violenței în familie, nivel de trai modest, modul de viață migrator, iar jumătate din acestea (6) nu s-au aflat în evidența medicului de familie.

Din numărul total de paciente, 2 (16,7%) erau primigeste, 2 (16,7%) secundigeste, 3 (25%) la a III-a sarcină, iar 5 (41,6%) – la a IV-a și mai multe sarcini, ceea ce confirmă faptul că multiparitatea continuă să prezinte riscuri (fig. 4). Întreruperea voluntară a cursului sarcinii în antecedente a fost înregistrată în 25% cazuri (3), iar avorturi spontane sau nașteri premature la 2 femei (16,7%).

Anamneza ginecologică a fost complicată la 7 femei (58,3%) cu cervicite, colpите, dereglări ale ciclului menstrual, TORCH-infecții.

Anamneza somatică agravată a avut loc de asemenea la 7 (58,3%) femei, care s-a manifestat cu diverse patologii ale **sistemului cardiovascular**: hipotensiune arterială, cardiomiopatie, miocardită difuză, tahicardie sinusală, insuficiența valvei mitrale gr. II-III;

ale **sistemului circulator**: anemie prin carență de fier; ale **sistemului respirator**: infecție acută a căilor respiratorii superioare, pneumonie, gripă pandemică tip A(H1N1) și tip B; ale **aparatului urinar**: pielonefrită cronică; ale **aparatului digestiv**: hepatita virală B; ale **sistemului endocrin**: gușa coloidală macrofoliculară, obezitate gr.II-III; ale **sistemului nervos**: meningoencefalită seroasă, disfuncție vegetativă suprasedimentară cu sindrom hipertensiv.

Evoluția sarcinii prezente la pacientele din studiu arată că fiecare a 6-a femeie – 16,7% (2) a avut cel

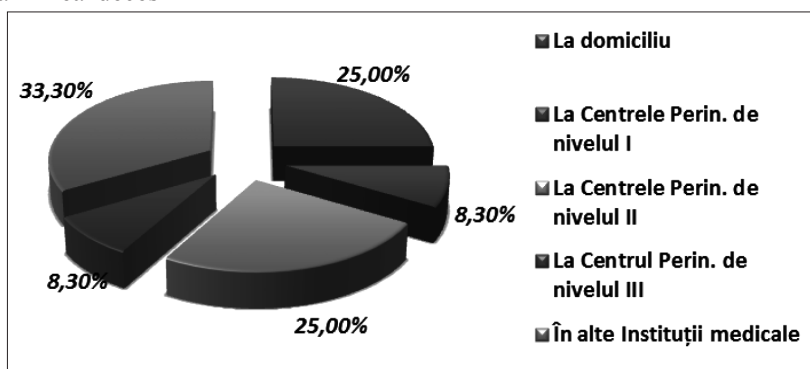


Fig. 2. Repartizarea cazurilor de mortalitate maternă după locul de deces.

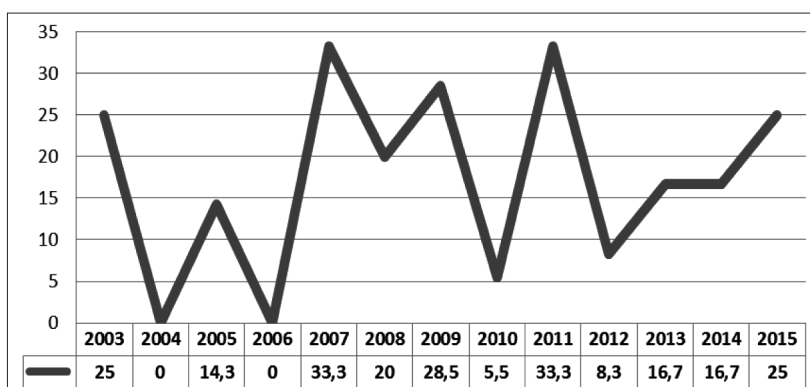


Fig. 3. Mortalitatea maternă la domiciliu pe parcursul anilor 2003–2015

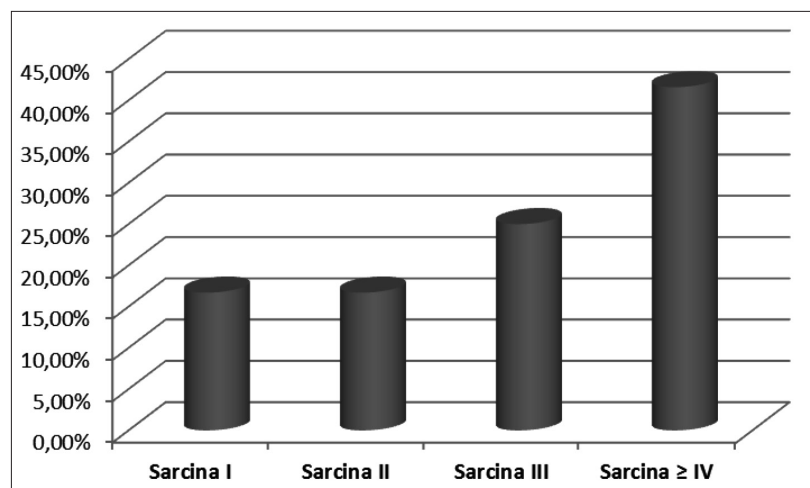


Fig. 4. Caracteristica lotului de cercetare în funcție de paritate (%)

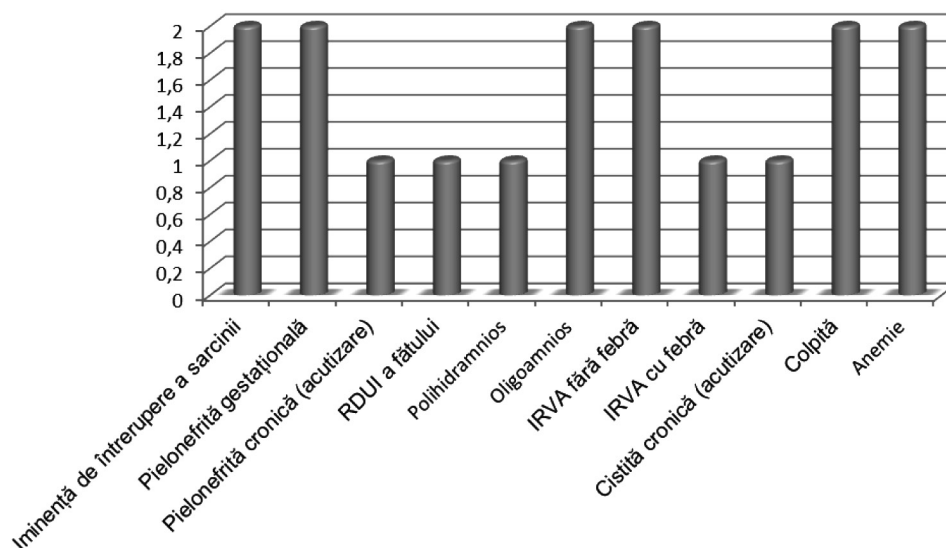


Fig. 5. Evoluția sarcinii prezente la pacientele incluse în studiu (abs.)

puțin un episod de iminență de întrerupere a sarcinii, pielonefrită gestațională, oligoamnios, IRVA, colpită, anemie și alte complicații (fig.5).

Analiza termenelor de gestație în care s-a terminat sarcina ne arată că la 4 gravide (33,3%) au fost până la 21 săptămâni de amenoree, la alte 4 (33,3%) – între 22-37 săptămâni și celelalte 4 la 38-41 săptămâni de gestație.

Mortalitatea maternă prin *risc obstetrical direct* a avut loc în 33,3% (4) cazuri, fiind determinată de hemoragii obstetricale masive cu șoc hemoragic avansat, care au fost provocate de: placenta increta 8,3% (1), hipotonia uterină 8,3% (1), coriocarcinom 8,3%(1) cazuri, embolia pulmonară mixtă de origine

obstetricală 8,3% (1). Prin *risc obstetrical indirect* au fost clasificate 66,7% (8) cazuri, determinate de patologii extragenitale, ca: *maladii ale aparatului gastrointestinal* (pancreatită cu pancreonecroză hemoragică, peritonită fermentativă, șoc pancreatogen și toxico-septic) – 16,7% (2); *maladii neurologice* (accident vascular hemoragic acut, hematom tetraventricular, hidrocefalie obstructivă, erupție de anevrisme ale arterei cerebri media, edem cerebral) – 16,7% (2); *maladii ale aparatului respirator* (gripă pandemică A(H1N1), gripă de tip B, insuficiență respiratorie gravă, tromboembolie a trunchiului și ramurilor arterei pulmonare) – 33,3% (4) (tab. 2).

Tabelul 2

Structura mortalității materne prin risc obstetrical direct și indirect în anul 2015

<i>Risc obstetrical direct</i>	
Hemoragie masivă cu șoc avansat:	Număr de cazuri (%/abs.)
• Hemoragie hipotonă	8,3% (n=1)
• Placenta preavia, increta	8,3% (n=1)
• Coriocarcinom	8,3% (n=1)
Embolie pulmonară mixtă de origine obstetricală	8,3% (n=1)
Total	33,3% (n=4)
<i>Risc obstetrical indirect</i>	
<i>Maladii ale aparatului gastrointestinal:</i>	
• pancreonecroză hemoragică	16,7% (n=2)
<i>Maladii neurologice:</i>	
• accident vascular hemoragic acut	16,7% (n=2)
<i>Maladii ale aparatului respirator:</i>	
• gripă pandemică A(H1N1)	16,7% (n=2)
• gripă tip B	8,3% (n=1)
• tromboembolie a trunchiului și ramurilor arterei pulmonare	8,3% (n=1)
Total	66,7% (n=8)

Un deosebit interes prezintă cazurile în care a fost efectuată operația cezariană, aceasta s-a atestat la 4 femei decedate (33,3%). Indicațiile pentru operație au fost diferite, dependente de situația clinică creată.

Într-un caz gravida s-a internat cu o sarcină matură cu ruperea prenatală a membranelor amniotice la termen. A fost efectuată tentativa de declanșare a travaliului fără efect, în legatură cu care fapt s-a recurs la operația cezariană. În perioada de lăuzie (13 ore) au apărut semne caracteristice unei tromboembolii, cu instalarea stopului cardiac. Această situație denotă faptul că operația cezariană reprezintă un risc sporit pentru complicații maternelor severe, inclusiv decesul, comparativ cu nașterea prin căile naturale.

Într-un alt caz clinic la o pacientă cu a 4-a sarcină, la 30-31 săptămâni de amenoree, pe fundalul unei pneumonii viruso-bacteriene provocată de gripa A(H1N1), s-a dezvoltat o insuficiență respiratorie severă de gradul III, SDR. Timp de 7 zile pacienta s-a aflat la respira-

ție mecanică dirijată fără o dinamică pozitivă. Pentru a diminua influența negativă a uterului mărit din contul sarcinii asupra excursiei pulmonare și în speranța extragerii unui făt viabil, care se afla într-o hipoxie îndelungată, s-a efectuat operația cezariană. Însă aceasta nu a contribuit la ameliorarea situației, care s-a finalizat ulterior cu decesul femeii. Auditul clinic al acestui caz a stabilit că gravida s-a adresat în mai multe instituții medicale, însă a fost cu întârziere diagnosticată pneumonia severă și întreprinse măsuri curative necesare.

În alte 2 cazuri în care s-a recurs la operație cezariană, efectuate în incinta Institutului de Neurologie și Neurochirurgie, la termenul de 25 și de 36 săptămâni de sarcină, gravidele sufereau de o boală cerebro-vasculară cu hemoragie intracraniană. Una dintre aceste paciente a fost diagnosticată cu un anevrism gigantic asimptomatic, în timp ce a 2-a se afla în evidența medicului neurolog până la sarcină, în legatură cu disfuncția neuro-circulatorie de tip hipertensiv (fig. 6).

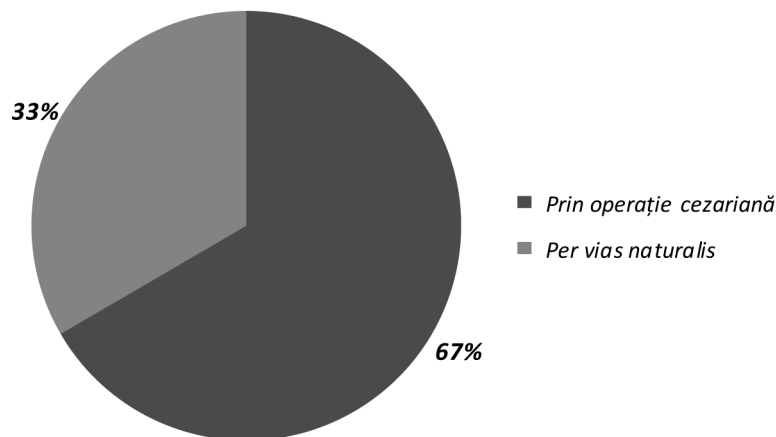


Fig. 6. Modalitatea de terminare a sarcinii

Din cele 8 femei (66,7%) decedate ca urmare a cauzelor indirecte, două (16,7%) au decedat din cauza patologiei chirurgicale acute în timpul sarcinii, la termenele de 19 și respectiv 20 săptămâni, condiționată de pancreonecroză acută cu peritonită fermentativă difuză. Ambele făceau parte din pături social-vulnerabile, cu abuz de alcool. Într-un caz femeia era boschetară, cu un loc de trai instabil, din care motiv cazul a fost clasificat ca inevitabil. A 2-a femeie însă era căsătorită, luată în evidență cu sarcina actuală, iar în comunitate era cunoscut faptul despre deprinderile dăunătoare ale acestei familii. Acest caz a fost considerat condiționat evitabil și putea fi prevenit utilizând metodele existente de planificare familială.

Concluzii

1. Indicatorul mortalității materne în Republica Moldova rămâne înalt și are un caracter oscilatoriu pe parcursul ultimului deceniu, cauzat de un ansamblu de factori medicali și socio-culturali.

2. Majoritatea absolută a femeilor decedate prove-

neau din localitățile rurale, cu diverse probleme socio-economice, o bună parte din ele nu s-au aflat în evidența medicală în legatură cu sarcina.

3. În anul de referință predomină decesele materne provocate de cauze indirecte (66,7%), ceea ce reprezintă o tendință alarmantă, care denotă rezerve la diferite etape de asistență medicală și totodată indică o rată înaltă a patologiei extragenitale la femeile de vârstă fertilă.

4. Printre cauzele obstetricale directe ale deceselor materne în această perioadă s-au evidențiat hemoragiile uterine de diferită genă și embolia pulmonară mixtă. În toate aceste cazuri măsurile curative întreprinse au fost cu întârziere sau insuficiente pentru situația clinică existentă.

5. Statisticile semnaleză faptul că în Republica Moldova continuă să decedeze femeile în condiții extrahospitale, fie la domiciliu, fie în mijloace de transport sau în alte locuri publice. Rata acestor cazuri se menține destul de înaltă (25%), toate femeile decedate

provin din localități rurale, fără evidență medicală, ceea ce confirmă existența dificultăților în prestarea serviciilor persoanelor de la sate.

6. Analiza mortalității materne pentru perioada anului 2015 remarcă faptul că circa 50% din cazurile de deces matern puteau fi evitate, iar 41,7 % din cazuri – condiționat evitabile și numai într-un singur caz (8,3 %) moartea a fost inevitabilă, fiind cauzată de complicații severe și imprevizibile.

Bibliografie

1. Beyond the numbers: reviewing maternal deaths and complications to make pregnancy safer. World Health Organization, Geneva 2004.

2. Dondiuc I.V., Tabuica U., Cardaniuc C., Ușanli A. Mortalitatea maternă în Republica Moldova în perioada anilor 2009-2014 // Buletin de perinatologie 1(69)2016 p.43-48.

3. Maternal mortality Fact sheet Nr. 348 – Updated: November, 2015 // <http://www.who.int/madiacentre/factsheets/fs348/en/>

4. Say L et al. Global Causes of Maternal Death: A WHO Systematic Analysis. Lancet, 2014.

5. Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2015 Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and United Nations Population Division. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/194254/1/97892415655141_eng.pdf

6. Wildman K., Bouvier-Colle M.H., MOMS Group. Maternal mortality as an indicator of obstetric care in Europe // BJOG. 2014. Vol. 111, №2. P. 164-169.

7. World Health Organization // World Health Statistics, Geneva 2014.

8. <http://www.cnms.md>

© Svetlana Șciuca, Eva Gudumac, Rodica Selevestru, Ludmila Balanețchi, Crivceanschi Maxim, Crivceanschi Eugenia

Svetlana Șciuca, Eva Gudumac,
Rodica Selevestru, Ludmila Balanețchi, Crivceanschi Maxim, Crivceanschi Eugenia
MODIFICĂRI IMAGISTICE PULMONARE ÎN FIBROZA CHISTICĂ
Universitatea de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Departamentul Pediatrie, Catedra Chirurgie, Ortopedie, Anestezilogie pediatrică
IMSP Institutul Mamei și Copilului, Clinica Pneumologie
IMSP Institutul Mamei și Copilului, Departamentul Imagistică

SUMMARY

IMAGISTIC PULMONARY MODIFICATIONS IN CYSTIC FIBROSIS

Cystic fibrosis is a hereditary disease which the clinical triad: chronic lung disease (chronic coughing with purulent expectoration, dyspnoea, cyanosis), exocrine pancreatic insufficiency with maldigestion and malabsorption (high degree of fat in faeces, fetid, high quantity), high chlorid levels in sweat.

In this work there were evaluated the peculiarities of lung anatomo-morphological substrate in 50 patients with cystic fibrosis by spiral computed tomography. Tomography scans showed the presence of severe changes of lung parenchyma in the most of cases such as bronchiectasis, focal or diffuse fibrosis, air-fluid level cysts, and signs of chronic bronchopulmonary process.

РЕЗЮМЕ

РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЛЕГКИХ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ

Муковисцидоз это аутосомно-рецессивное генетическое заболевание, которое характеризуется клинической триадой: хроническое поражение легких (хронический кашель с гнойной мокротой, одышка, цианоз), экзокринная недостаточность поджелудочной железы с мальабсорбцией (стул с липидными включениями, зловонный, обильный) и гипотрофией, а также и повышенное содержание хлоридов в поте.

В работе представлена оценка анатомо-морфологического субстрата легких 50 пациентов с муковисцидозом по данным спиральной компьютерной томографии. Компьютерная томография показала наличие в большинстве случаев грубых изменений в паренхиме легких, в том числе бронхоэктазы, очаговый или диффузный фиброз, воздушные кисты или с уровнем жидкости, признаки хронического бронхиального воспаления.

Fibroza chistică (mucoviscidoza) este o patologie ereditară cu tip de transmitere autosomal-recesiv caracterizată prin producerea unor secreții vâscoase de către glandele exocrine, care se manifestă prin pneumopatie cronică obstructivă, sindrom de malabsorbție și malnutriție cu evoluție cronică progresivă. Fibroza chistică (FC) este cea mai frecventă boală monogenică a populației de origine europeană. Prevalența FC este diferită în funcție de zona geografică: în Europa – 1 caz la 1000-1800 nou-născuți (Marea Britanie, Danemarca, Franța, Germania, Italia, România – 1:2000-2500, în Federația Rusă – 1:10000), în țările din Africa – 1:17000) iar la populația asiatică 1 din 90000 de nou-născuți vii. În Republica Moldova, frecvența fibrozei chistice constituie 1:2000-2500 de nou-născuți, conform unor estimări preliminare. Asociația Internațională de FC raportează că aproximativ 30000 americani, 20000 europeni și 3000 canadieni sunt afectați de mucoviscidoză. Starea de purtător al genei de FC este raportată la o persoană din 20-22 europeni [1,2].

Cercetătorii geneticieni au descoperit circa 2000 mutații ale genei CFTR, iar mutația cea mai frecventă este $\Delta F508$ identificată la 67-75% pacienți cu FC. Starea de homozigot al mutației $\Delta F508$ este responsabilă de formele clinice cele mai severe cu riscuri majore de potențial letal, heterozigoții $\Delta F508$ și alte mutații CFTR în 1/3 cazuri determină simptome mai ușoare ale bolii cu evoluție cronică lent progresivă.

În aspect medico-social, importanța FC este determinată de reducerea calității vieții pacientului și un indice jos al duratei medii de viață, care în țările dezvoltate constituia în anul 1969 – 14 ani, în 1990 – 28 ani, 1996 – 31 ani, iar în 2000 – 30-32 ani. Gradul înalt de invalidizare din copilărie și riscurile majore de prognostic nefavorabil fatal sunt condiționate de dezvoltarea timpurie a complicațiilor pulmonare (bronșectazii, pneumotorace, pleurezii), digestive (insuficiența pancreatică, ciroză hepatică), nutriționale (malnutriție, hipovitaminoze), cardiovasculare (cord pulmonar) [1].

FC este o exocrinopatie generalizată determinată de perturbarea transportului transepitelial al ionilor de clor în țesuturi și organe, prin care glandele mucoase produc secrețe foarte vâscoase, iar glandele seroase elimină conținut crescut de electroliți. Transportul dereglat al ionilor de clor determină un transport deficitar al apei, care nu asigură o fluiditate suficientă a mucusului secretat. Acumularea mucusului vâscos și lipicios cauzează obstrucția și inflamația la nivel de glande și ducturi, urmate de leziuni tisulare grave.

Anomaliile respiratorii în FC se realizează prin dereglarea *clearance*-ului mucociliar, creșterea vâscozității secrețiilor bronșice, eliberarea unor cantități excesive de elastină, concentrația crescută de ADN leucocitar citoplasmatic, activitatea majorată a limfocitelor inflamatorii IL1, IL8 prin efectul chemotactic po-

zitiv pentru proteine, compromiterea factorilor locali de protecție antiinfecțioasă (colonizare cu germeni agresivi), instalarea hiperreactivității bronșice.

Afectarea sistemului respirator superior în FC se caracterizează prin dereglări morfologice ale mucoasei nazale: hiperplazia glandelor mucoase, dezorganizare celulară, distrofia structurilor ciliare, formarea polipilor nazali. În arborele bronșic se depistează dereglări specifice pentru FC – hipertrofia glandelor submucoase, a celulelor caliciforme, metaplazia celulelor caliciforme și epitelocitelor ciliate, distrucții bronșice, hipertrofia epitelului bronșic. Leziunile parenchimului pulmonar sunt specificate prin infiltrație polimorfonucleară, procese destructive în parenchim, fenomene de necroză, fibroză interstițială, iar în rețeaua vasculară pulmonară se dezvoltă fibroza intimei arteriolelor, venulelor și capilarelor.

Debutul simptomelor de afectare bronhopulmonară în FC sunt precoce – 80% în primul an de viață – cu bronșite repetate cu sindrom obstructiv sever, pneumonii cu evoluție trenantă cu germeni agresivi – *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *H.influenzae*, dezvoltarea complicațiilor pulmonare și extrapulmonare. Un fenomen caracteristic pentru FC este instalarea bronhopneumopatiei cronice obstructive. Sindromul bronhoobstructiv are sediul în bronhiile mici, fiind condiționat de secreții vâscoase, aderente și componenta infecțio-bacteriană. Expectorațiile sunt abundente, purulente, uneori cu miros fetid. Evoluția progresivă a procesului patologic bronhopulmonar este determinată și de selectarea germenilor polirezistenți, care accelerează procesele destructive ale parenchimului pulmonar, contribuie la extinderea fenomenelor de fibroză pulmonară, la dezvoltarea complicațiilor pulmonare (fibroză, bronșectazii, atelectazii, pneumotorax, emfizem, distrucții, abcese pulmonare, hemoptizii, calcificări pulmonare, hipertensiune pulmonară, cord pulmonar), insuficienței respiratorii progresive [3].

Scopul. Evaluarea clinico-imagistică a leziunilor bronhopulmonare la pacienții cu fibroză chistică.

Material și metode. Cercetarea prezintă un studiu de evaluare clinico-imagistică a leziunilor bronhopulmonare la 50 pacienți cu fibroză chistică spitalizati în Clinica pneumologie a ICȘ OSMC. Diagnosticul FC a fost confirmat prin identificarea semnelor clinice de afectare pulmonară cu infecții respiratorii frecvente, bronșite repetate, pneumonii recurente, bronșectazii asociate cu sindrom de maldigestie (diaree cu steatoree, deficit staturponderal) și testul sudorii pozitiv prin tehnici automatizate (Macroduct, SUA; Exudose, Franța). Variațiile de vârstă a pacienților au fost de 1-25 ani (fig. 1), vârstă medie de $8,79 \pm 0,96$ ani, vârstă medie de diagnostic al FC – $3,61 \pm 0,88$ ani, cu variații din perioada neonatală până la vârsta de 19 ani (figura 1).

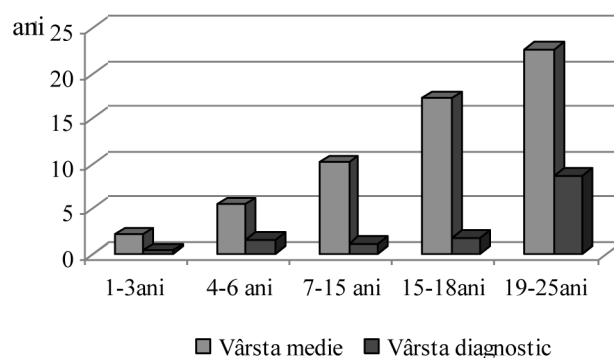
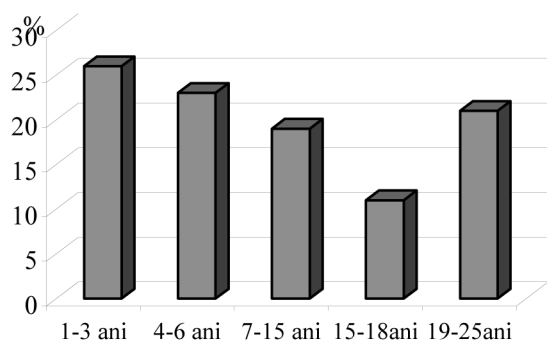


Fig. 1. Grupele de vârstă și vârsta medie și de diagnostic al pacienților cu fibroză chistică

Evaluarea imagistică a leziunilor bronhopulmonare s-a realizat prin tomografie computerizată spiralată de rezoluție înaltă (HRCT) a toracelui (Aquilion 32, Toshiba, Japonia). Procesarea statistică a datelor s-a efectuat computerizat (programul *Microsoft Excel*).

Rezultate și discuții. Boala pulmonară în fibroza chistică la pacienții din studiu se caracterizează prin episoade de obstrucție bronșică cu evoluție trenantă, care se manifestă cu *wheezing*, expir prelungit, sindrom de tuse persistentă, exacerbări nocturne, caracter paroxistic, chintoasă, obositoare. În 2/3 cazuri s-a produs instalarea bronhopneumopatiei cronice obstructive, cauzată de evoluția progresivă a leziunilor pulmonare din FC. Afectarea alveolară pulmonară din episoadele infecțioase cu germeni agresivi determină cronicizarea bronhopulmonară. Evoluția progresivă a procesului patologic pulmonar a fost determinată și de selectarea germeilor rezistenți, ca *Ps.aeruginosa* (70%), *S.aureus* (65%), *H.influenzae* (45%), care accelerează procesele destructive ale parenchimului pulmonar, contribuie la extinderea fenomenelor de fibroză pulmonară, formarea bronșectaziilor, bulelor de emfizem, destrucțiilor pulmonare. Caracterul expectorațiilor este în relație cu spectrul bacteriologic al infecțiilor pulmonare: germenii piogeni determină producerea de secreții bronșice abundente, purulente, spută uneori fetidă (20%), în formele avansate la 4 pacienți persistau hemoptiziile în exacerbări infecțioase. La 40% pacienți cu FC se vizualiza deformația cutiei toracice (torace emfizematos, chifoză dorsală, torace „în carenă”), care este o expresie clinică a procesului patologic bronhopulmonar sever. Osteoartropatia pulmonară are caracter hipertrofic și este responsabilă de junghiul toracic (22% pacienți), fragilitatea osoasă cu fracturi repetate (18% pacienți), tumefacție, hidrartroză. În timp, se dezvoltă insuficiența respiratorie progresivă, hipoxia cronică persistentă severă determină formarea la copiii cu FC a hipocratismului digital (70% pacienți).

Explorările radiologice pulmonare prin tehnicile de radiografie toracică la pacienții cu FC au pus în evidență semne de bronșită, sindrom bronhoobstrucțiv, distensie toracică cu emfizem, hipertransparență

pulmonară, mai exprimată în zonele apicale, opacități segmentare, focare confluențe de condensare pulmonară, opacități alveolare, atelectazii segmentare și subsegmentare “în bandă”, imagini reticulo-nodulare, deformații ale arborelui bronșic, bronșectazii “în buchet” (se afectează mai des lobul superior drept), pneumofibroza în segmentele bazale.

Tomografia computerizată spiralată pulmonară este un examen explorativ radiologic obligatoriu și înalt informativ pentru identificarea modificărilor structurale bronhopulmonare. Computer tomografia pulmonară oferă o informativitate înaltă în aprecierea substratului bronhopulmonar; în FC se identifică fenomene cronice bronhopulmonare avansate cu emfizem, atelectazii, bronșectazii, fibroză, scleroză pulmonară.

Evaluarea scanurilor tomografice la pacienții cu FC a permis punctarea tabloului radiologic de afectare bronhopulmonară, care a relevat o implicare pulmonară sistemică cu îmbogățirea pronunțată și deformația desenului pulmonar din cauza componentului perivascular și peribronșic. Sindromul bronhoobstrucțiv este caracteristic pentru toți pacienții c FC și se prezintă prin hiperinflație pulmonară (72% cazuri), emfizem pulmonar (14%), pneumatizare neregulată cu zone de hiper- și hipoventilație complicată cu atelectazii în unele cazuri (8%), focare difuze de pneumonie obturativă (18%). Fenomenele bronhoobstrucțiv se soldează cu procese de hiperreactivitate bronșică asociată cu infecții persistente în arborele bronșic, care conduc spre cronicizări importante, vizualizate la CT pulmonar cu îngroșarea pereților bronșici (84%), bronșectazii – la 86% pacienți. Bronșectaziile la pacienții cu FC sunt localizate preponderent în lobi superiori (46%) și predomină bronșectaziile sacciforme (58%), frecvent cu nivele de lichid (24%) (fig. 2, 4).

Caracteristic pentru patologia pulmonară din FC este sindromul de „sticlă mată” (fig. 3) atestat în fenomenele de fibroză interstițială (54% cazuri), iar expresivitatea fibrozei corelează cu stagiul maladiei, în formele avansate se complică cu zone de fibroatelectazie (fig. 4). Dilatarea hililor din contul adenopatiei infecțioase se determină la 1/4 pacienți cu FC, iar creșterea dimensiunilor trunchiului pulmonar în 16%

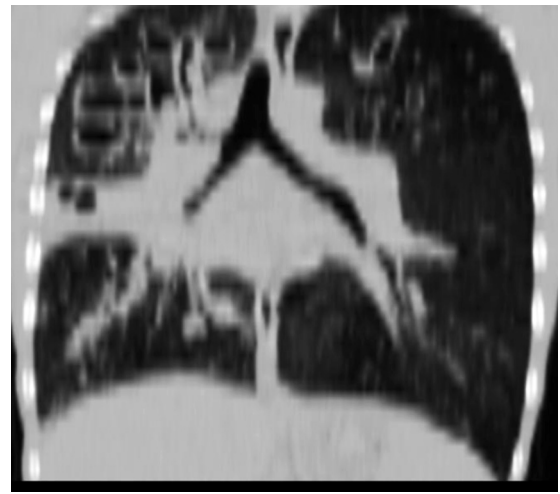
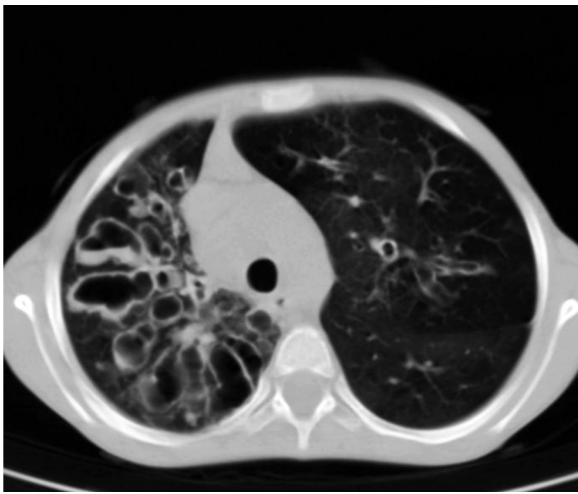


Fig. 2. Broșectazii sacciforme în pulmonul drept cu conținut tip chist de retenție în lobul superior; zone de pneumoscleroză pe dreapta, sindrom de „sticlă mată” în pulmonul stâng



Fig.3. Sindrom de „sticlă mată”, zone de fibroză, bronșectazii varicoase, sacciforme, semne de bronșiolită (în zonele corticale structuri tip Y) în FC

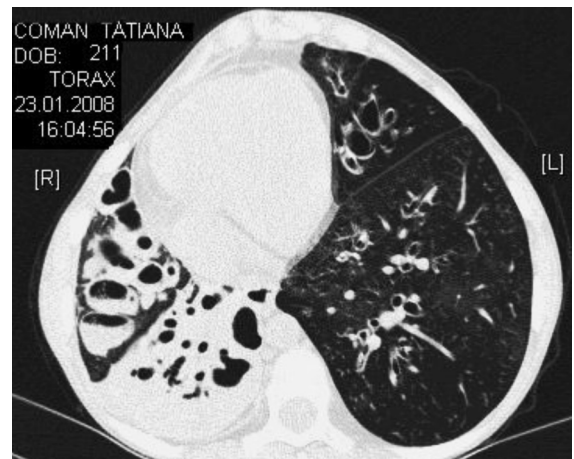


Fig.4. Fibroatelectazie a pulmonului drept, micșorarea hemitoracelui drept, deplasarea mediastinului, bronșectazii sacciforme cu niveluri de lichid în FC

cazuri, fapt care indică instalarea unei hipertensiuni pulmonare, a cordului pulmonar. Modificări minimale ale sistemului bronhopulmonar la examenul CT au fost vizualizate la doar 1/5 copii cu FC.

Studiile efectuate de noi au demonstrat că CT pulmonară este o metodă mult mai sensibilă și specifică în comparație cu radiografia toracică pentru identificarea bronșectaziilor, fibrozei pulmonare și altor modificări la pacienții cu FC.

Concluzie. Afectarea sistemului bronhopulmonar în fibroza chistică se caracterizează clinic prin sindrom bronhoobstructiv, tuse cronică, iar radiologic

prin fenomene de fibroză în structurile interstițiale și formarea bronșectaziilor extinse.

Bibliografie

1. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry. *Annual data report (2008-2009)*, 2012, 85 p.
2. Southern K..A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2007, nr.6, p.57-65.
3. Maffessanti M, Candusso M, Brizzi F. *Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease*. *J.Thorac. Imaging*, 1996.,v.11, nr.1, p.27-38.

V. Ciobanu, Alina Craciun
OBEZITATEA ȘI CONSECINȚELE EI ASUPRA TRAVALIULUI
USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra Obstetrică și Ginecologie FECMF
(Șef catedră – prof.univ., dr. hab. med. Olga Cernetchi)

SUMMARY

OBESITY AND ITS NEGATIVE CONSEQUENCES DURING LABOR

Background: Obesity is a current problem in medicine which is recognized by WHO as a global epidemic, occurs more frequently in women, and brings many risk factors that affect fertility, pregnancy and birth. In this study we evaluated the unfavorable aspects of obesity and its negative consequences during labor in obese pregnant women, compared with normal weight pregnant women, and appreciated the difference between newborns from obese mothers compared with newborns from normal weight mothers.

Material and Methods: This is a retrospective study, including 72 pregnant women selected according to certain criteria, divided into 2 groups: 36 obese pregnant women and 36 normal-weight pregnant women, which birth occurred from January 2014 to September 2015, in PMI Mother and Child Institute from Chisinau, Moldova.

Results: In obese pregnant women we determined a prolonged pregnancy in 44%, induction of labor in 39%, amniotomy for induction and stimulation in 56%, administration of Oxytocin in 86%, failed induction labor in 14%. In 28% of obese pregnant women childbirths occurred by vaginal delivery, 31% - by instrumental extraction, 41% - by caesarean section. The labor in this group was longer than ≈ 1 h and expulsion - than ≈ 30 min (both primiparous and multiparous). We determined fetal macrosomia in 33% in the obese mothers group. The average weight of newborns was 3844g, the average Apgar score was 7,27 in the first minute of life, and 7,92 points after 5 minutes.

Conclusion: Obesity is an actually public health problem, it is a risk factor that negatively influence the labor progression and may lead to a lot of obstetrical complications, independent of the other maternal diseases.

РЕЗЮМЕ

ОЖИРЕНИЕ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Мотивация исследования: Ожирение является актуальной проблемой в медицине, считаясь признанной ВОЗ глобальной эпидемией. Оно чаще возникает у женщин и является источником множества факторов риска, которые влияют на фертильность, беременность и роды. В данном исследовании мы оценили неблагоприятное влияние которому подвергаются пациентки с ожирением по сравнению с пациентками с нормальным весом с точки зрения развития родов, родовой деятельности и оценки новорожденных.

Материалы и методы: Исследование основано на ретроспективном анализе данных 72 пациенток, отобранных в соответствии с определенными критериями и разделенных на 2 группы: 36 беременных с ожирением и 36 беременных с нормальным весом, родивших в период с января 2014 по сентябрь 2015 года в Институте матери и ребенка в Кишиневе, Молдова.

Результаты: У пациенток с ожирением определилась тенденция к переносиванию в 44%, родовозбуждению в 39%, амниотомии для индукции и стимуляции родов в 56%, стимуляции с Окситоцином в 86%, неудачных попыток родовозбуждения в 14%. В 28% роды разрешились натуральным путем, в 31% - прошли с инструментальной экстракцией, в 41% - путем кесарева сечения. Продолжительность первого родов. периода, в среднем, больше на ≈ 1 ч и второго на ≈ 30 минут (как первородящих так и у повторнородящих). В 17% был определен дефект в плаценте и мембранах, а также травма родовых путей в 86%. Среди новорожденных, у которых матери страдают ожирением, макросомия присутствовала в 33%, средний вес новорожденных был 3844g, оценка по шкале Апгар в среднем была в первые минуты жизни 7,27 и 7,92 на пятой минуте.

Вывод: Ожирение является актуальной проблемой общественного здравоохранения, представляя собой фактор риска для нормального развития родов и способствует появлению акушерских осложнений, независимо от других материнских заболеваний.

Modul sedentar de viață și alimentația incorectă din ultimele decenii au sporit numărul femeilor de vârstă fertilă cu obezitate, afecțiune care poate avea consecințe negative asupra gravidității și nașterii. Această nouă provocare – obezitatea – care a apărut în secolul XX, a fost recunoscută oficial de către OMS în 1997 ca o epidemie globală. Termenul *obezitate* provine de la cuvântul latin *obesitas*, care în traducere înseamnă gras, corpulent (*Ēsus* este participiul trecut al verbului *edere* - a mânca, precedat de prefixul *ob*, ceea ce înseamnă supra) [28]. Conform OMS, **obezitatea** este definită ca o **acumulare excesivă de grăsime corporală care poate dăuna sănătății**, iar Indicele Masei Corporale este indicele de referință internațională care definește categoriile de greutate [25]: $IMC = \frac{\text{masa, kg}}{\text{talie}^2, \text{ m}}$ (*tab. 1*).

Tabelul 1.

Clasificarea categoriilor de greutate conform OMS [25]

IMC	Clasificare OMS
<18,5	Subpondere
18,5-24,99	Normopondere
25-29,99	Suprapondere
30-34,99	Obezitate gr. I
35-39,99	Obezitate gr. II
≥40	Obezitate gr. III (morbidă)

„Obezitatea este una dintre cele mai vizibile, dar neglijate, probleme de sănătate publică” (OMS, 2002). Conform datelor OMS, 9,8% din populația globului era obeză în anul 2005, iar în 2014 – 13% (11% bărbați și 15% femei) [26]. Datele Biroului European de Statistică arată că în Europa, în 2013, mai mult de 20% din populație era obeză. Conform datelor Biroului Național de Statistică al R. Moldova, în anul 2005, 15,4% din populație era obeză (13,3% bărbați și 17,1% femei), iar în anul 2010 – 24,1% (12,8% bărbați și 32,9% femei) [29].

Obezitatea se întâlnește mai frecvent la femei și aduce cu sine mai mulți factori de risc care influențează asupra fertilității, sarcinii și nașterii:

- conform studiilor, obezitatea la femei este asociată frecvent cu sindromul ovarelor polichistice, anovulație cronică și menstruații neregulate, la care se mai adaugă hiperandrogenismul și hipersulinemia, toate acestea reducând semnificativ rata fertilității [18, 23, 26];
- gravidele obeze sunt mai expuse riscului de avort spontan în primul trimestru de sarcină [18, 20, 23, 16];
- crește riscul de apariție a hipertensiunii gestaționale și preeclampsiei [4, 18, 23, 24];
- de 2,6 ori se mărește riscul de a face diabet gestațional la obezele de gradele I și II și de 4 ori în cazul obezității de gr. III (morbidă) [18, 23];
- multiple complicații pot surveni în timpul travaliului, care la obeze este mai lung și adesea se combină cu insuficiență primară sau secundară a

forțelor de contracție [18, 22, 23];

- numărul de cezariene neplanificate este mai mare la obeze [7, 10, 18, 23], cu asocierea riscului de complicații anestezice [18, 24], infecții postoperatorii [18] și complicații tromboembolice [18, 24];
- crește riscul de apariție a nou-născuților macrosomi (>4000 g) și mai mari pentru vârsta gestațională [18, 22, 23], precum și riscul de apariție a malformațiilor congenitale la făt (mai frecvent spina bifida, malformații cardiace, atrezie ano-rectală) [6];
- frecvența leziunilor traumatiche ale căilor de naștere crește odată cu IMC [13, 17]

IMC la gravide se calculează conform masei la prima consultație [19]. Adaosul ponderal pe parcursul sarcinii trebuie să fie dependent de greutatea inițială [15] (*tab. 2*).

Tabelul 2.

Recomandările OMS privind adaosul ponderal pe parcursul sarcinii

IMC	Clasificare (OMS)	Adaos ponderal, kg
<18,5	Subpondere	12,5- 18
18,5-24,99	Normopondere	11,5- 16
25-29,99	Suprapondere	7- 11,5
30-34,99	Obezitate gr. I	6- 10
35-39,99	Obezitate gr. II	5- 9
≥40	Obezitate gr. III (morbidă)	

Lucrarea a avut ca *scop* să depisteze consecințele nefavorabile ale obezității asupra derulării nașterii la pacientele obeze. Pentru rezolvarea scopului propus, am trasat următoarele *obiective*:

1. Determinarea unor particularități ale travaliului la pacientele obeze, comparativ cu cele normoponderale;
2. Aprecierea stării nou-născuților în cazul mamei obeze, comparativ cu nou-născuții pacientelor normoponderale.

Material și metode: studiul efectuat este de tip retrospectiv, fiind alcătuit din 72 paciente divizate în 2 loturi: 36 gravide obeze și 36 gravide normoponderale, care au născut în perioada ianuarie 2014 – septembrie 2015, în Centrul Perinatologic de nivel III – IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Criteriul de includere pentru lotul pacientelor obeze (lotul I) a fost $IMC > 30$.

Criteriile de includere pentru lotul pacientelor normoponderale (lotul II) au fost: pentru fiecare pacientă obeză am selectat câte o pacientă de aceeași vârstă, talie și paritate, normoponderală (cu $IMC 18,5 - 24,99$).

Criterii de excludere, pentru ambele loturi, au fost patologii care ar putea influența conduita nașterii:

- bazin anatomic strâmtat,
- uter cicatriceal,
- malformații uterine,

- anomalii ale placentei,
- prezentații noncraniene,
- preeclampsie,
- HTA și D/Z preexistente și gestaționale,
- patologii cardiace și pulmonare,
- analgezia epidurală în naștere.

Rezultatele au fost introduse într-o bază de date Excel. Au fost calculate mediile aritmetice simple ale valorilor obținute, valorile maxime și minime, abate-

rea standard, riscul relativ și testul t Student.

Rezultate și discuții: pacientele din ambele loturi de studiu au avut media de vârstă $29,1 \pm 5,01$ (max. 41 ani, min. 21 ani) și talia medie $163,7 \text{ cm} \pm 6,49$ (max. 178 cm, min. 154 cm). Pacientele din lotul I au avut masa corporală medie $92,08 \text{ kg}$ (între 79-136) și media IMC $34,34$ (între 30,12-48,76), iar cele din lotul II au avut masa medie $59,17 \text{ kg}$ (între 54-73) și media IMC $22,12$ (între 18,2-24,8) (tab. 3).

Tabelul 3.

Distribuția pacientelor din ambele loturi de studiu în funcție de vârstă, talie, masă corporală, IMC

Paciente	Obeze	Normoponderale	Testul t Student
Media de vârstă	$29,1 \text{ ani} \pm 5,01$ min.21, max.41	$29,1 \text{ ani} \pm 5,01$ min.21, max.41	$p > 0,05$
Talia medie	$164 \text{ cm} \pm 6,49$ min. 154 cm, max. 178 cm	$164 \text{ cm} \pm 6,49$ min. 154 cm, max. 178 cm	$p > 0,05$
Masa corporală medie	$92,08 \text{ kg}$ min. 79 kg, max. 136 kg	$59,17 \text{ kg}$ min.54 kg, max. 73 kg	$p < 0,001$
Media IMC	$34,34$ min.30,12, max. 48,76	$22,12$ min.18,2, max. 24,8	$p < 0,001$

Conform gradelor de obezitate, în lotul I de studiu, 64% au constituit pacientele cu obezitate de gr.I (23 cazuri), 31% – cu obezitate gr. II (11 cazuri) și 5% – obezitate gr. III (2 cazuri).

Aproximativ jumătate din pacientele incluse în ambele loturi de studiu au fost primipare (câte 17 cazuri – 47% în fiecare lot), iar celelalte – multipare (câte 19 cazuri – 53%) (tab. 4).

Tabelul 4.

Distribuția pacientelor din ambele loturi de studiu în funcție de paritate ($p > 0,05$) și gradul de obezitate

Termenul nașterii		Obeze		Normoponderale	
		nr. cazuri	%	nr. cazuri	%
Paritate	primipare	17	47%	17	47%
	multipare	19	53%	19	53%
Gradele de obezitate	I	23	64%	-	
	II	11	31%		
	III	2	5%		

În lotul pacientelor normoponderale nașterea a survenit la termen în 27 cazuri (75%), iar în lotul pacientelor obeze – în 19 cazuri (53%). S-a observat o tendință spre suprapurtare în 16 cazuri (44%) în lotul

pacientelor obeze, iar în lotul celor normoponderale – în 4 cazuri (11%). Nașterea înainte de termen s-a atestat la o parturientă (3%) din lotul pacientelor obeze și la 5 parturiente (14%) dintre normoponderale (tab. 5, fig.1).

Tabelul 5.

Distribuția pacientelor din ambele loturi de studiu în funcție de termenul nașterii ($p < 0,01$)

Termenul nașterii	Obeze		Normoponderale	
	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%
La termen	19	53%	27	75%
Înainte de termen	1	3%	5	14%
Tendință spre suprapurtare	16	44%	4	11%
Total	36	100%	36	100%

Probabilitatea ca o pacientă obeză să aibă tendință spre suprapurtare a sarcinii (Ro) a fost calculată conform raportului dintre numărul pacientelor obeze care au avut tendință spre suprapurtare a sarcinii (16) și numărul tuturor pacientelor obeze (36). Deci, riscul de a

avea tendință spre suprapurtare a sarcinii la pacientele obeze (Ro) este: $R_o = 16 : 36 = 0,44 = 44\%$

Probabilitatea ca o pacientă normoponderală să aibă tendință spre suprapurtare a sarcinii (Rn) a fost calculată conform raportului dintre numărul pacien-

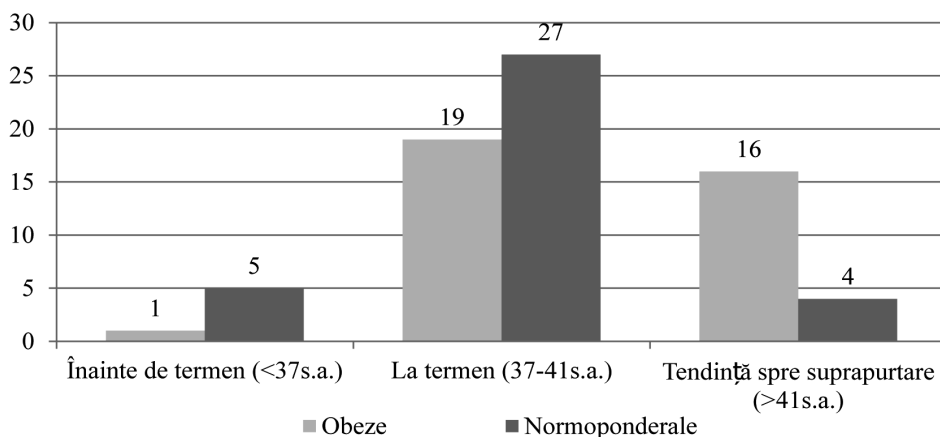


Fig.1. Distribuția parturientelor din ambele loturi de studiu în funcție de termenul de naștere

telor normoponderale care au avut tendință spre suprapurtare a sarcinii (4) și numărul tuturor pacientelor normoponderale (36). Deci, riscul de a avea tendință spre suprapurtare a sarcinii la pacientele normoponderale (Rn) este: $Rn = 4 : 36 = 0,11 = 11\%$

Riscul Relativ (RR) a fost calculat conform raportului dintre riscul la pacientele obeze (44%) și cele normoponderale (11%): $RR = Ro / Rn = 44 / 11 = 4$.

Deci, probabilitatea de a avea tendință spre suprapurtare a sarcinii la pacientele obeze este de 4 ori mai mare ca la pacientele normoponderale. Întrucât $RR = 4$ (deci $RR > 1$), reiese că există o legătură de

corelație între obezitate și tendința de suprapurtare a sarcinii.

Debutul spontan al travaliului în lotul pacientelor obeze s-a observat în 16 cazuri (44%), iar în lotul pacientelor normoponderale – în 32 cazuri (89%). Nașterile au fost induse în lotul I în 19 cazuri (53%): 14 cazuri (39%) cu debut de travaliu și 5 cazuri (14%) cu eșec de declanșare a nașterii. În lotul II nașterea a fost declanșată în 3 cazuri (8%), nu au existat cazuri de eșec de declanșare. Operația cezariană planică a fost efectuată în ambele loturi în câte 1 caz (3%) din cauza creșterii excesive a fătului (tab. 6).

Tabelul 6.

Distribuția pacientelor din ambele loturi de studiu în funcție de debutul travaliului ($p < 0.001$)

Debutul travaliului		Obeze		Normoponderale	
		nr. cazuri	%	nr. cazuri	%
Spontan		16	44%	32	89%
Declanșare medicamentoasă și/sau instrumentală a nașterii	cu debut de travaliu	14	39%	3	8%
	cu eșec de declanșare	5	14%	-	-
Operație cezariană planică		1	3%	1	3%
Total		36	100%	36	100%

Riscul de a induce travaliul prin metoda medicamentoasă și/sau instrumentală la pacientele obeze este: $Ro = 19 : 36 = 0,53 = 53\%$, iar la normoponderale $Rn = 3 : 36 = 0,08 = 8\%$.

$$RR = Ro / Rn = 53 / 8 = 6,6$$

Probabilitatea de inducere a travaliului la pacientele obeze este de 6,6 ori mai mare ca la pacientele normoponderale, reiese că există o legătură de corelație între obezitate și inducerea travaliului.

În lotul pacientelor obeze, ruperea spontană a pungii amniotice s-a determinat în proporție de 36% (13 cazuri), ruperea artificială – în 56% (20 cazuri) și în 8% (3 cazuri) nu s-a rupt punga amniotică. În lotul pacientelor normoponderale ruperea spontană a pungii amniotice s-a determinat în proporție de 78% (28 cazuri), ruperea artificială a pungii amniotice – în 20% (7 cazuri) și într-un caz (3%) nu s-a rupt punga amni-

otică (tab. 7). Lichidului amniotic la pacientele obeze a fost meconial în 9 cazuri (25%), iar la normoponderale în 5 cazuri (14%) ($p > 0,05$).

Între obezitate și necesitatea efectuării amniotomiilor cu scop de declanșare sau stimulare în naștere există o legătură de corelație: $Ro = 20 : 36 = 0,55 = 55\%$, $Rn = 7 : 36 = 0,19 = 19\%$, $RR = Ro / Rn = 55 / 19 = 2,9$. Deci, probabilitatea de a efectua amniotomie cu scop de declanșare sau stimulare în naștere la pacientele obeze este de 2,9 ori mai mare ca la pacientele normoponderale.

La 72% dintre obeze (26 cazuri), a fost nevoie de o stimulare medicamentoasă cu sol. Oxitocină i/v, din motivul insuficienței primare sau secundare a forțelor de contracție, iar în lotul celor normoponderale – în 11 cazuri (31%) (fig. 2). $RR = 72 / 31 = 2,3$. Observăm că și referitor la acest factor există o corelație între obezi-

tate și necesitatea administrării de Oxitocină, aceasta fiind administrată de 2,3 ori mai frecvent în lotul pacienților obeze decât în lotul celor normoponderale.

În lotul pacienților obeze, în 10 cazuri (28%) nașterea a avut loc per vias naturalis: 4 cazuri (11%) – nașteri spontane, iar 6 (17%) cazuri nașteri asistate. Nașterea în lotul pacienților normoponderale s-a finalizat în 27 cazuri (75%) prin naștere per vias naturalis: 20 (56%) nașteri spontane și 7 (19%) nașteri asistate. Extracția pneumatică s-a atestat mai frecvent în lotul pacienților

obez (10 cazuri, 28%), comparativ cu cele normoponderale (5 cazuri, 14%). În lotul pacienților obeze s-a aplicat forcepsul într-un caz (3%). La paciențele obeze rata nașterii prin operație cezariană a fost 41% (15 cazuri), iar în lotul pacienților normoponderale – 11% (4 cazuri) (tab. 8, fig.3). Nașterea prin operație cezariană este de 3,8 ori mai frecvent întâlnită în lotul pacienților obeze, decât cele normoponderale (RR = 41 / 11 = 3,8). Indicațiile pentru cazurile terminate prin operație cezariană sunt indicate în Tabelul 9.

Tabelul 7.

Distribuția pacienților în funcție de ruperea pungii amniotice (p>0,05)

Tipul de rupere a pungii amniotice	Total obeze		Normoponderale	
	cazuri	%	cazuri	%
Înainte de termen, spontan	1	3%	3	8%
La termen, spontan	10	28%	14	39%
Amniotomie cu scop de declanșare a nașterii	10	28%	2	5%
În timpul travaliului	amniotomie	10	5	14%
	spontan	2	5%	11
Fără ruperea pungii amniotice (op. cezariană)	3	8%	1	3%
Total	36	100%	36	100%

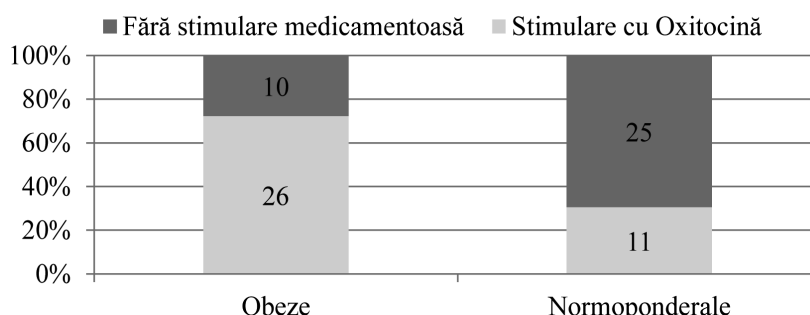


Fig.2. Distribuția pacienților din loturile de studiu în funcție de necesitatea administrării de Oxitocină în naștere

Tabelul 8.

Distribuția pacienților din ambele loturi de studiu în funcție de tipul nașterii (p>0,05)

Tipul nașterii	Obeze		Normoponderale	
	nr. cazuri	%	nr. cazuri	%
Per vias naturalis	10	28%	27	75%
spontană	4	11%	20	56%
	asistată	6	17%	7
Extracție instrumentală	11	31%	5	14%
vacuum	10	28%	5	14%
	forceps	1	3%	-
Operație cezariană	15	41%	4	11%
planică	1	3%	1	3%
	urgentă	14	38%	3

Analizând durata medie a perioadelor de naștere în ambele loturi, s-a determinat o perioadă de travaliu mai lungă la paciențele obeze, atât la primipare (cu 1 h 42 min mai mult), cât și la multipare (cu 1 h 09 min mai mult). Cu aproximativ jumătate de oră se prelungește și durata scremetelor la obeze, atât la primipare

(cu 31 min), cât și la multipare (cu 28 min). În perioada a III-a nu s-au observat diferențe de timp semnificative (tab. 10).

În perioada a III-a a nașterii, la paciențele obeze, în 4 cazuri (12%) s-a efectuat controlul instrumental al cavității uterine post-partum, iar la cele normopon-

derale – în 2 cazuri (6%); în fiecare lot s-au înregistrat câte 1 caz (3%) de control manual al cavității uterine post-partum, iar în lotul pacienților obeze într-un caz (3%) s-a efectuat decolarea manuală a placentei.

În acest studiu, la parturientele care au născut vaginal, în 18 cazuri (86%) s-au determinat leziuni la examinarea căilor de naștere la pacientele obeze și în 21 cazuri (66%) la normoponderale (tab. 11).

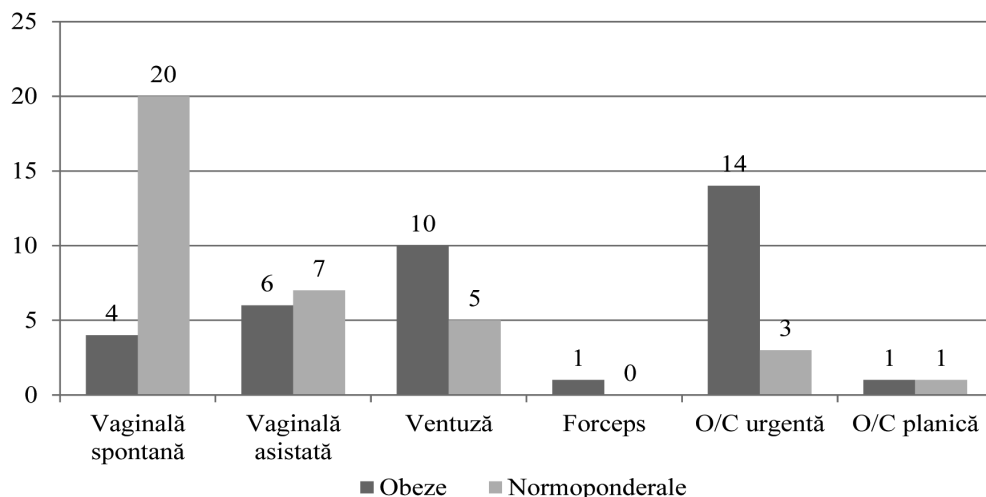


Fig.3. Distribuția pacienților din loturile de studiu conform tipului de naștere

Tabelul 9.

Indicațiile pentru operația cezariană în loturile de studiu

Indicația pentru cezariană	Obeze (15 cazuri, 42%)	Normoponderale (4 cazuri, 11%)
Eșec de declanșare a travaliului	5 (14%)	-
Insuficiența incorijabilă a forțelor de contracție	4 (11%)	2 (5%)
Disproporția fetopelvină datorită fătului macrosom	3 (8,5%)	1 (3%)
Suferința fetală acută	3 (8,5%)	1 (3%)

Tabelul 10.

Durata medie a perioadei de naștere în loturile de studiu

Perioada	Paritatea	Obeze	Normoponderale	Diferența de timp	Testul tStudent
Perioada I-a	Primipare	9 h 56 min	8 h 14 min	1 h 42 min	p<0,01
	Multipare	7 h 27 min	6 h 18 min	1 h 09 min	P=0,05
De la deschiderea completă până la apariția scremetelor	Primipare	25 min	16 min	9 min	p<0,05
	Multipare	18 min	9 min	9 min	p>0,05
Perioada a II-a	Primipare	1 h 07 min	36 min	31 min	p<0,01
	Multipare	49 min	21 min	28 min	p<0,001
Perioada a III-a	Primipare	12 min	10 min	1 min	p>0,05
	Multipare	11 min	10 min	0 min	p>0,05

Tabelul 11

Integritatea căilor de naștere

Paciente		Obeze 21 cazuri	Normoponderale 32 cazuri
Leziuni	Căi de naștere intacte	3 (14%)	11 (34%)
	Căi de naștere traumatate	18 (86%)	21 (66%)
	Colul uterin	14 (66%)	13 (41%)
	Vaginul	5 (24%)	4 (13%)
	Perineul gr. I-II (inclusiv epiziotomii)	13 (62%)	8 (25%)
	Perineul gr. III-IV	3 (14%)	1 (3%)

Nou-născuții macrosomi s-au atestat în 12 cazuri la pacientele obeze, și în 3 cazuri la normoponderale. Masa medie a nou-născuților din mame obeze (3844 g) a fost cu 668 g mai mare decât masa medie a nou-născuților mamelor normoponderale (3176 g). Obezitatea la mamă este în legătură de corelație cu greutatea nou-născutului la naștere. Probabilitatea de a naște copii cu greutate excesivă la mamele obeze este de 4,1

ori mai mare ca la mamele normoponderale ($RR = 33 / 8 = 4,1$).

Scorul Apgar în primul minut de viață a fost de 7,27 pentru nou-născuții mamelor obeze și de 7,97 pentru cei cu mame normoponderale, iar la 5 minute de viață scorul s-a mărit în ambele cazuri: cu 0,7 puncte și, respectiv, 0,25 puncte (tab. 12).

Tabelul 12.

Particularitățile nou-născuților mamelor din loturile de studiu

Criteriul	Mame obeze	Mame normoponderale	t Student
Făt macrosom	12 cazuri (33%)	3 cazuri (8%)	-
Masa medie a n-n (g)	3844 g ± 486,5 g min. 2780 g, max. 4930 g	3176 g ± 372,44 g min. 2610 g, max. 4375 g	p<0,001
Media Scor Apgar, 1 min	7,27 ± 0,85	7,97 ± 0,69	p<0,001
Media Scor Apgar, 5 min	7,92 ± 0,60	8,17 ± 0,56	p>0,05

Concluzii:

1. În perioada întâi a nașterii, la pacientele obeze s-au determinat următoarele particularități:

- tendință spre suprapurtare de 4 ori mai frecvent (44% vs 11% normoponderale),
- nașteri induse de 6,6 ori mai frecvent la obeze (53% vs 8% normoponderale),
- amniotomii pentru declanșare și stimulare a nașterii de 2,9 ori mai frecvent (56% vs 19% normoponderale),
- stimulare medicamentoasă cu sol. Oxitocină de 2,8 ori mai frecvent (86% vs 32% normoponderale),
- eșec de declanșare a travaliului în 5 cazuri, la normoponderale nu s-a atestat nici un caz.

2. În perioada a II-a și a III-a a nașterii, la pacientele obeze s-au determinat următoarele particularități:

- 28% au născut per vias naturalis (de 2,7 ori mai puțin ca la normoponderale – 75%),
- 31% – prin extracție instrumentală (de 2,7 ori mai frecvent ca la normoponderale – 14%),
- 41% – prin operație cezariană (de 3,8 ori mai frecvent ca la normoponderale – 11%),
- travaliul a fost în medie mai lung cu ≈ 1 h, iar expulzia – cu ≈ 30 min (atât la primipare, cât și la multipare),
- la pacientele obeze, în 17% (6 cazuri) s-au depistat defecte de placentă și membrane, iar la examinarea căilor de naștere s-au determinat leziuni traumatice în 86%.

3. La nou-născuții mamelor obeze, s-au înregistrat următoarele particularități:

- macrosomi de 4,1 ori mai frecvent (33%) ca la normoponderale (8,3%),
- masa medie a nou-născuților a fost 3844 g (cu 668 g mai mare ca la nou-născuții mamelor normoponderale),
- scorul Apgar mediu a fost 7,27 în primul mi-

nut de viață (cu 0,7 mai mic ca la nou-născuții mamelor normoponderale), iar la 5 minute de viață s-a apreciat cu 7,92 puncte (cu 0,25 mai mic ca la nou-născuții mamelor normoponderale).

4. Obezitatea reprezintă o problemă actuală de sănătate publică, este un factor de risc care compromite buna derulare a nașterii și favorizează apariția complicațiilor obstetricale, independent de alte patologii materne.

Bibliografie

1. **Arendas K.**, *Obesity in pregnancy: pre-conceptional to post-partum*, Journal of obstetric and gynecology 30, pag. 477-488, 2008.

2. **Benazzouz A.**, *La femme super-obèse et l'accouchement*, Journal international de Médecine, 2012.

3. **Bernard S., Goichon B.**, *Surpoids, obésité, obésité morbide et grossesse*, Mémoire, Université d'Angers, UFR des sciences Médicales, Ecole de Sage-Femme René Rouchy, 2010.

4. **Brunner Huber LR, Hoque CJ.**, *The association between body weight, unintended pregnancy resulting in a livebirth, and contraception at the time of conception.*, *Matern Child Health J* 9:413-20, 2005

5. **Callaway L.**, *Obesity and Pregnancy* - Annual Scientific Meeting of the Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), 2013

6. **Catalano PM.**, *Management of obesity in pregnancy*, *Obstet Gynecol* 109:419-33, 2007.

7. **Chu SY, Kim SY, Schmid CH, Dietz PM, Callaghan WM, Lau J, et al.** *Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis.* *Obes Rev.* 8(5):385-94, 2008

8. **CMACE/ RCOG.** *Management of women with obesity in pregnancy*, Joint Guideline, 2010.

9. **Davies GA, Maxwell C, McLeod L, Gagnon R, Basso M, Bos H, et al.**, *SOGC Clinical Practice Guidelines: Obesity in pregnancy*, *Int J Gynaecol Obstet*. 110(2):167-73, February, 2010.
10. **Dietz PM, Callaghan WM, Cogswell ME, Morrow B, Ferre C, Schieve LA.**, *Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery*, *Epidemiology* 17:170-7, 2006
11. **Duthay I., Marchetta,** *L'accouchement des femmes obèses*, Mémoire, Ecole de Sage-Femme, Université d'Angers, 2010.
12. **Fraser R. CK.** *Problems of obesity in obstetric care*. *Curr Obstet Gynaecol*. 13(4):239-43, 2005
13. **Hamon C., Fanello S., Catala L., Parot E.**, *Conséquence de l'obésité maternelle sur le déroulement du travail et l'accouchement à l'exclusion des autres pathologies pouvant modifier la prise en charge obstétricale*, *J. Gynécol. Obstét. Biol. Reprod.* 34 : 109-14, 2005.
14. **Heslehurst N, Lang R, Rankin J, Wilkinson JR, Summerbell CD.** *Obesity in pregnancy: a study of the impact of maternal obesity on NHS maternity services*. *BJOG*. 114(3):334-42, 2007.
15. **Institute of Medicine and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines,** *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*, Washington DC: National Academy of Sciences, 2009.
16. **Kiel DW, Dodson EA, Artal R, Boehmer TK, Leet TL.**, *Gestational weight gain and pregnancy outcomes in obese women: how much is enough?* *Obstet Gynecol* 110:752-8, 2007.
17. **Leddy MA, Power ML, Schulkin J.** *The impact of maternal obesity on maternal and fetal health*, *Rev Obstet Gynecol*, 1(4):170-8, 2008.
18. **Mayo Clinic Staff,** *Pregnancy and obesity: know the risks*, link: <http://www.drugs.com/mca/pregnancy-and-obesity-know-the-risks>, 2015.
19. **National Institute of Health and Clinical Excellence,** *Weight management before, during and after pregnancy*, 2010.
20. **Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J.**, *Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish national birth cohort*, *Obstet Gynecol*, 106:250-9, 2005.
21. **Robker RL,** *Evidence that obesity alters the quality of oocytes and embryos*. *Pathophysiology*, 15(2):115-21, 2008.
22. **Stotland NE, Washington AE, Caughey AB.**, *Prepregnancy body mass index and the length of gestation at ter*, *J Obstet Gynecol* 197:378, 2007.
23. **The American Congress of Obstetricians and Gynecologists,** *Obesity in Pregnancy*, Committee Opinions, Number 549, January, 2013.
24. **The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists,** *Management of Obesity in Pregnancy*, College Statement C-Obs 49, September, 2013.
25. **World Health Organization.** *Global database on body mass index: BMI classification 2006*, link: http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html, 2006
26. **World Health Organization.** *Obesity and overweight*. link: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, fact sheet No 311, 2015
27. **Yu CK, Teoh TG, Robinson S.**, *Obesity in pregnancy*. *BJOG*. 113(10):1117-25, 2008
28. <http://www.etymonline.com/index.php?term=obesity/>
29. http://www.statistica.md/public/files/publicatii_electronice/femei_si_barbati/Femei_barbati_2008.pdf

Liliana Profire, Anastasia Gavrilița
STRUCTURA MORBIDITĂȚII GINECOLOGICE LA FETIȚE ȘI ADOLESCENTE
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

SUMMARY

GYNECOLOGIC MORBIDITY STRUCTURE IN GIRLS AND ADOLESCENTS

This article is an account of literature review on the structure of gynecological morbidity in girls and adolescents with a presentation of information collected on the studied subject in both national and international medical literature. The structure of gynecological morbidity in girls and adolescents is similar in different countries of the world, with their share of differences according to country, region, economic state of the country, the population education, health care level, environmental factors, social factors, etc. Distribution of gynecological diseases in the gynecological morbidity structure in girls and adolescents seems unchanged over the past two decades, with only a small change in the incidence of diseases under this structure, presented by inflammatory diseases of the genital organs; menstrual function disorders; abnormalities of sexual development; tumors and other causes summed isolated.

Starea de sănătate a populației de vârstă tânără este influențată multifactorial [6] de factorii endogeni, în-deosebi ceea ce ține de particularitățile dezvoltării fizice, sexuale, psihice la diferite etape, cât și de factorii de mediu [8] sau comportament [4]. După cum se știe, copiii sunt un grup distinct în populație cu particularități specifice biologice de vârstă, activitate, sănătate și morbiditate. Populația copiilor și adolescenților reprezintă până la 1/3 din populația teritorială [2] și doar starea sănătății fetițelor și adolescentelor asigură generațiilor ulterioare un viitor frumos și sănătos.

Incidența morbidității ginecologice în Republica Moldova constituie 11-16,3% [1] comparativ cu datele altor țări – 10-12%. Cercetările au arătat că morbiditatea ginecologică la fetițe și adolescente constituie 120-150 %, comparativ cu morbiditatea femeilor după 19 ani estimată la 600 – 700% [17]. Cu părere de rău, în ultimul deceniu nu au fost efectuate studii cu lansare de date recente referitor la structura morbidității ginecologice la fetițe și adolescente în Republica Moldova. Conform datelor și publicațiilor literaturii medicale întocmite după anii 1990 în Republica Moldova, structura morbidității ginecologice la fetițe și adolescente era constituită din maladiile inflamatorii ale tractului genital inferior (65,8-73%) urmate de dereglările funcției menstruale (16,3-25%), (inclusiv hemoragii uterine disfuncționale – 2,5-10%, amenoree primară /secundară, dismenoree – 20-25%); tulburări ale dezvoltării sexuale (1,3-1,4%); tumorile organelor genitale (0,8-2,4%); anomalii de dezvoltare ale organelor genitale (0,8%) și grupul patologiilor ginecologice diverse (6,4%) [10].

Studierea literaturii de specialitate internațională ne oferă o structură similară a morbidității ginecolo-

gice, cu o pondere diferită a maladiilor ginecologice în cadrul acestor structuri: maladiile inflamatorii ale organelor genitale – 60-70%; patologiile însoțite de dereglări ale funcției menstruale 10-15%; tulburările dezvoltării sexuale 6-12%; anomaliile de dezvoltare ale organelor genitale 6-10%; tumori ale organelor genitale 1- 5%; traumele organelor genitale 1-3% și diverse alte maladii ginecologice întâlnite în cazuri izolate, constituind 10% [15,19].

Potrivit datelor din presa medicală a Federației Ruse, problemele de ordin ginecologic din perioada copilăriei și adolescenței sunt prezentate de patologiile inflamatorii ale organelor genitale, dismenoree, hiperandrogenism, sarcină, avort. Originea și evoluția patologiilor inflamatorii ale organelor genitale la fetițe și adolescente diferă la diferite etape de dezvoltare de aceleași maladii depistate la femeile de vârstă reproductivă sau în perioada de menopauză, fiind adesea cauzate de igiena precară; corpi străini; helminti; debutul precoce al contactului sexual; promiscuitate; dificultăți de diagnostic al maladiilor inflamatorii la ele. Un rol important de implicare și realizare a proceselor inflamatorii ale organelor genitale, a bolii la fetițe și adolescente îl au activitatea și funcționarea gonadostatutului feminin la diferite etape de dezvoltare, susceptibilitatea organismului, evoluția rapidă spre cronicizare [16,18,20].

În opinia cercetătorilor ruși, debutul patologic al funcției menstruale se datorează indicelui scăzut de sănătate somatică, conflictelor în familie, lipsei intimității și dreptului la viață privată, stilului de viață dezordonat la adolescenți. Rezultatele unei analize efectuate pe un lot de 1167 adolescente demonstrează prevalența bolilor cronice extragenitale în rândul

lor - 17,98% cu tendință de creștere a numărului de îmbolnăviri către sfârșitul pubertății. Cel mai frecvent tinerele suferă de patologii hematologice și ale organelor hematopoietice (22,6%), de boli tractului urinar (15%), respirator (14,8%), sistemului circulator (13,9%). De asemenea, în cadrul acestui studiu s-a stabilit o relație directă între deficitul masei corporale (determinată la 15,9% adolescente cu vârsta cuprinsă între 15-18 ani) și dezvoltarea sexuală a adolescențelor (dezvoltare în tempou lent – 36% sau întârzierea dezvoltării sexuale – 12%) și dereglările funcției menstruale (dismenoree 53%, hiperpolimenoree 26,9%, ciclul menstrual neregulat 25%, amenoree primară 3,3%). Conform aceluiași studiu, dismenoreea a fost constatată la 48,3% din adolescentele de 15-18 ani, și doar 3,8% dintre au solicitat asistența medicală [14,15, 21].

La evaluarea datelor referitoare la structura morbidității ginecologice în școli, instituții de învățământ superior, dismenoreea a fost constatată în 17-22% cazuri. De asemenea, s-a determinat o incidență sporită a dereglărilor dezvoltării sexuale la adolescente legate de hiperandrogenism, cu manifestări clinice specifice hiperandrogenismului la 87,6% din ele. Interes deosebit prezintă rezultatele unui sondaj anonim realizat pe un lot de 1167 adolescente, 67,3% din adolescentele cu vârsta cuprinsă între 15-19 ani s-au dovedit a fi sexual active, dintre care 58,7% foloseau diverse metode de contracepție iar jumătate din ele utilizând în mod regulat metodele de contracepție [12].

Un alt studiu, realizat în secțiile de ginecologie pediatrică din cadrul spitalelor universitare din Creta și Atena (Grecia) pe 1778 de fetițe și adolescente, a avut ca scop de a determina incidența vulvovaginitelor în lotul cercetat și a depista agenții patogeni ce au provocat îmbolnăvirea. În studiu au fost incluse fetițe și adolescente cu vârsta cuprinsă între 1-18 ani care au fost investigate prin metode bacterioscopice, bacteriologice de laborator, metode endoscopice – colposcopie. Rezultatele au arătat că de vulvovaginită sufereau 61,8% din pacientele incluse în studiu. Simptomele cardinale ale bolii au fost prezentate de leucoree patologică (53%), hiperemie vulvară (33%), prurit al organelor genitale externe (27%). Ca și factori etiologici ai vulvovaginitelor au fost constatați spp. *Candida* (23,0%), *Streptococul* β -hemolitic B (15,0%) și *Enterococul* spp (10,0%). În plus, vulvovaginita a fost determinată aproape în egală măsură la fetițe și adolescente, fiind, cea mai frecventă maladie inflamatorie întâlnită în perioadele de copilărie și adolescență. Un management adecvat și rațional, cu tratament antibacterian local și sistemic, cu evaluări și consultări repetate pot preveni recurențele bolii, fiind estimate ca și cele mai importante etape în gestionarea bolii [7].

În cadrul unei conferințe științifico-practice organizată de către Uniunea ginecologilor pediatrici în comun cu Ministerul Sănătății al Federației Ruse au fost

luate în discuție cele mai stringente probleme existente în asistența medicală de ordin ginecologic la fetițe și adolescente, una din ele fiind patologia inflamatorie a organelor genitale. Conform concluziilor lansate în această discuție, 2 perioade de vârstă (5 ani și 15 ani) sunt menționate cu frecvență înaltă de dezvoltare a patologiilor inflamatorii ale organelor genitale. Cauza cea mai frecventă în apariția maladiilor inflamatorii la fetițele de 5 ani a fost stabilită igiena precară a organelor genitale și igiena personală, helmintii și infecțiile tractului urinar, iar în cazul maladiilor inflamatorii în perioada de adolescență (15 ani) cauza era atribuită infecțiilor legate de debutul vieții sexuale la o parte semnificativă a adolescențelor la această vârstă, cu aceleași particularități clinice, de evoluție a bolii, management ca și la femeile de vârstă reproductivă [13].

Un alt studiu, efectuat în Kano (Nigeria) a studiat caracterul ciclului menstrual la adolescentele din acest oraș. El a inclus 383 adolescente. Rezultatele obținute au descris funcția menstruală a pacientelor din studiu în felul următor: vârstă medie a menarhei a constituit $13,7 \pm 1,68$ ani; sângerare menstruală cu durata medie de $5,2 \pm 1,6$ zile; durata ciclului menstrual 21-35 de zile în 92% din cazuri și 72% din adolescente au menționat dureri în timpul menstruației, interpretate ca și dismenoree [9].

Pentru determinarea caracterului menstruației, tulburărilor funcției menstruale în rândul adolescențelor din Turcia, s-a efectuat un studiu pe 480 de adolescente. Rezultatele lui au fost următoarele: vârsta medie de apariție a menarhei $12,8 \pm 1,3$ ani, limitele de vârstă 9-17 ani, durata medie a ciclului menstrual și menstruației $27,7 \pm 2,5$ zile și respectiv $5,8 \pm 1,4$ zile. Din numărul total al dereglărilor ciclului menstrual (31,2%) atestate la pacientele incluse în studiu, cel mai frecvent întâlnite au fost dismenoreea □ 89,5% (circa 10% acuzau algii severe) și hemoragiile disfuncționale – 5,3% [3].

Un alt studiu realizat în Turcia (Adana) pe un alt lot de 3000 de adolescente cu vârsta medie 15,8 ani a avut scopul de a cerceta incidența hemoragiilor uterine juvenile. S-a constatat că această patologie prevala în structura morbidității ginecologice la adolescente. Vârsta medie de apariție a menarhei la pacientele în cadrul acestui studiu a constituit 12,9 ani; caacterul neregulat al ciclului menstrual s-a stabilit în 26,7% cazuri; 62,2% paciente au acuzat cel puțin o sângerare neregulată în viață, iar 11,3% au avut sângerări neregulate repetate, în 4,5% fiind necesare implicări terapeutice. Dismenoreea a fost menționată ca și cea mai frecventă disfuncție menstruală, fiind atestată la 38,7% din adolescente, în 41% din cazuri pacientele au folosit remedii medicamentoase pentru ameliorarea durerilor [5].

Studii interesante au fost efectuate și în cadrul spitalului pentru copii al Universității din Zurich (Elve-

ția). Ele au vizat vulvovaginitile la fete în perioada prepubertară. A fost investigat un lot de 80 fete cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani (scara Tanner I) cărora li s-a efectuat examenul microscopic și bacteriologic al prelevărilor colectate din vagin sau vestibulul vaginal. Simptomele clinice cel mai des întâlnite în cazul vulvovaginitelor depistate au fost: leucoreea patologică (92%), pruritul genital (45%), hiperemia vulvară (30%), disuria (19%), durerea (8%), sângerarea (5%). Etiologia vulvovaginitelor cu identificarea agenților patogeni a fost stabilită în 29 cazuri (36%), în 4 cazuri s-a diagnosticat infecția mixtă. Cei mai frecvenți agenți patogeni întâlniți în mod izolat au fost streptococul β-hemolitic; Haemophilus influenzae tip B și tip non-B. Alți agenți identificați, cum sunt Streptococcus viridans, specii Proteus, specii Pseudomonas, nu au fost considerați cu rol de implicare în etiologia vulvovaginitelor, ci ca fiind componenți ai florei vaginale normale la fete în perioada prepubertară. Ca și metode de tratament au fost utilizate antibiotice (în funcție de sensibilitatea microbiană) sistemice, remedii antiseptice și supraveghere. De menționat că au fost tratate cu antibiotice doar fetele cu floră patogenă identificată și simptome clinice evidente. În cazul fetelor fără floră patogenă depistată, cu semne de leucoree s-a aplicat au primit doar tratament antiseptic local [11].

Din analiza literaturii medicale rezultă că structura morbidității ginecologice la fete și adolescente este similară în diverse țări ale lumii. Diferă doar ponderea patologiilor ginecologice în funcție de țară, regiune, fapt ce depinde probabil de statul economic al țării, de nivelul educației populației, al asistenței medicale, de factorii de mediu și factorii sociali etc.

Obiectivele asistenței medicale acordate fetelor și adolescentelor trebuie să fie orientate nu numai spre diagnosticul și tratamentul precoce al patologiilor organelor genitale, dar și asupra unei supravegheri riguroase a condițiilor de mediu, sociale, economice în care se dezvoltă această pătură socială cu întreprinderea unui șir de măsuri de prevenire a morbidității legate de dezvoltarea maladiilor ginecologice de la o vârstă fragedă.

Aplicarea măsurilor profilactice de prevenire a maladiilor ginecologice este necesară încă din copilărie, ele având ca scop final educația viitoarei femei în menținerea sănătății organelor genitale, orientarea psihologică spre procrearea unei generații sănătoase.

Bibliografie

1. Analiza stării de sănătate a populației Republicii Moldova prin prisma indicatorilor statistici 2005 – 2009, p. 29–30.
2. Anuarul statistic al jud. Botoșani, 2009.
3. **Cakir M, Mungan I, Karakas T, Giriskan I, Okten A.**, Menstrual pattern and common menstrual di-

sorders among university students in Turkey, 2007 Dec 49(6):938-42.

4. Conferința privind problemele de sănătate de interes comun pentru România și UE. București, 2000.

5. **Demir SC, Kadayıfçı TO, Vardar MA, Atay Y.**, Dysfunctional uterine bleeding and other menstrual problems of secondary school students in Adana, Turkey 2000 Nov;13(4):171-5.

6. **Enăchescu D, Marcu Gr;** Sănătate publică și management sanitar. Edit. ALL. București, 2005.

7. **Eoumantakis E., M.D., G.K. Creatsas, M.D., E.K. Deligeoroglou, M.D., E.A. Hassan, M.D.**, Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, Volume 10, Issue 1, February 2007, p. 39–43.

8. **Gavăt V, Albu A;** Alimentația și mediul de viață în relație cu dezvoltarea copiilor și tinerilor. Edit. Gr. T. Popa. UMF Iași. 2006.

9. **Piyasu Z, Galadanci HS, Abubakar IS, Ismail AO, Aliyu MH,** Menstrual patterns and gynecologic morbidity among university students in Kano, Nigeria, 2012 Dec.25

10. **Paladi Gh.** Ginecologie infantilă și a adolescenței // Ginecologie 1997 p. 218-241.

11. **Stricker, Navratil, Sennhauser.** Vulvovaginitis in prepubertal girls Arch Dis Child 2003: p. 324–326.

12. http://telbinmed.com.ua/info/problemy_ginekologii_detskogo_i_podrostkovogo_vozrasta.html

13. <http://www.lvrach.ru/news/4530702>

14. **Белова О.Г.** Социологические характеристики репродуктивного поведения молодежи // Репродукт. здоровье детей и подростков, 2013. №2, с.59-65.

15. **Буралкина Н.А., Уварова Е.В.** Современные представления о репродуктивном здоровье девочек // Репродукт. здоровье детей и подростков, 2010. №2. с.12-28

16. **Дикке Г.Б., Ерофеева Л.В.** Особенности репродуктивного поведения молодежи // Акуш. и гин. 2013. №12. с.96-101.

17. **Петлах. В., А. Коновалов, И. Константинова, А. Сергеев, О. Беляева** Диагностика и лечение гинекологических заболеваний в практике детского хирурга. 2012 с.1-7.

18. **Сухих Г.Т., Адамян М.** Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации. 2010 с. 158.

19. **Уварова Е.В.** Детская и подростковая гинекология: Руководство для врачей. – М.: Литтерра, 2009. – 376 с.

20. **Уварова Е.В., Кулаков В.И.** Современные проблемы репродуктивного здоровья девочек // Репродукт. здоровье детей и подростков. 2005. № 1. С. 7–12

21. **Шарапова О.В.** Здоровье подростков: Руководство для врачей // Спб. 2011. с.436

Viorica Coșpormac

PREECLAMPSIA SEVERĂ – "MARELE IMPOSTOR" ÎN OBSTETRICĂ CONTEMPORANĂ

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, catedra Anestezologie Reanimatologie nr.2,

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

SEVERE PREECLAMPSIA- "THE GRAND IMPOSTOR" IN THE CONTEMPORARY OBSTETRICS

In the study were included 1003 patients with severe preeclampsia that benefitted from obstetrical care and intensive therapy in the Women Intensive Therapy Department of IMSP and IM and C in the period from 2011 to 2015. The clinical state of the above-mentioned patients was evaluated. Results: The pregnant women were aged between 27 and 42 years old, on average $28 \pm 9,63$ years old. There were 565 ($56,36 \pm 6,69\%$) primigravidas, among which significantly prevail ($p < 0,05$) primiparas – 64 ($29 \pm 9,06\%$). Comparatively to 2011, in 2014 and 2015 the number of cases with severe preeclampsia practically doubled, from 148 to 247 cases. The age of pregnancy at the moment of diagnosing with severe preeclampsia was determined to decrease from 34-35 weeks in 2011 to 30-32 weeks in 2015. Significant differences in the clinical state of gestosis during these years were not manifested. From year to year a worse evolution of severe preeclampsia is determined. The rate of serious complications is higher, such as HELLP syndrome, dilated peripartum cardiomyopathy, circulatory shock with pump deficit, serious arrhythmias, ALI/ARDS, cerebral edema, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, cerebral vascular accidents (ischemia), acute renal failure – oliguanuric, anasarca (pleurisy, exudative pericarditis, ascites), ICE syndrome. The development of pulmonary complications in 48 patients were directly proportional to the presence of oliguanuric renal failure (Odds ratio is 4,6497; 95 % CI: 3,3423 – 6,4686, $P < 0,0001$).

РЕЗЮМЕ

ТЯЖЕЛАЯ ПРЕЭКЛАМПСИЯ - «ВЕЛИКИЙ САМОЗВАНЕЦ» В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Резюме: *В исследование были включены 1003 пациенток с тяжелой преэклампсией, которые прошли через отделение интенсивной терапии IMSP IMșiC в течение 2011-2015 гг. у этих пациенток было оценено течение клинической картины. Результаты: Возраст беременных женщин составляла от 27 до 42 лет в среднем $28 \pm 9,63$ лет. Первородящие составляли 565 ($56,36 \pm 6,69\%$) женщин. Среди первородящих значительно ($p < 0,05$) преобладают первобеременные - $64,29 \pm 9,06\%$. По сравнению с 2011 в 2014 - 2015 годах практически удвоилось число случаев тяжелой преэклампсии - от 148 до 247 случаев. Определяется тенденция к более раннему проявлению тяжелой преэклампсии от 34-35 недель в 2011 году до 30-32 недель в 2015. Значительных различий в клинической картине тяжелой преэклампсии в течение этих лет не установлено. Из года в год наблюдается тенденция к осложненному течению тяжелой преэклампсии. Стала выше частота таких осложнений как HELLP синдром, дилатационная кардиомиопатия, серьезные нарушения ритма, ALI / ARDS, отек мозга, синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии, инсульт (ишемический), острая почечная недостаточность - фаза олигоанурии, анасарка (плеврит, экссудативный перикардит, асцит), ДВС синдром. Развитие легочных осложнений у 48 больных было прямо пропорционально наличию олигоанурии (Odds ratio 4,6497; 95% CI: 3,3423 до 6,4686, $P < 0,0001$).*

Actualitate: Incidența mortalității materne din cauza preeclampsiei severe/eclampsiei este foarte variată. În țările în curs de dezvoltare ea este raportată în 1:1000 nașteri [7] și constituie 0,4-7,2%, iar în țările dezvoltate – 1:2.500-1:4.000 [3] sau de la 6,7% până la 14%. În cazurile de transportare dificilă în staționar mortalitatea maternă atinge valori de 25% [3]. La 10% dintre pacientele diagnosticate cu preeclampsie severă/eclampsie, pot apărea așa complicații grave ca ac-

cidente cerebrale hemoragice sau ischemice acute, hematomul cerebral, subdural [2,4,6,7], care adesea nu sunt compatibile cu viața sau au un înalt grad de invalidizare.

În Republica Moldova, drept cauză de deces matern, gestozele tardive ocupă o cotă de 13% [Al Doilea Raport cu privire la Obiectivele de Dezvoltare ale Mileniului. Republica Moldova, 2010]. Analizând mortalitatea maternă, Ministerul Sănătății din Republica

Moldova (2008) a constatat că în 50% din cazuri ea a fost evitabilă, în 43% din cazuri condițional evitabilă și numai în 7% din cazuri decesul a fost inevitabil din cauza survenirii complicațiilor severe imprevizibile și incurabile.

Varietatea caracteristicilor clinice specifice, inițierea cu întârziere a terapiei intensive sunt cauzele multiplelor complicații grave, asociate cu o înaltă rată a mortalității materne. În acest context, preeclampsia severă continuă să rămână o problemă actuală a medicinei contemporane, atât teoretică, cât și practică pentru specialiștii în anestezie-terapie intensivă, obstetrică și neonatologie.

Preeclampsia severă este o disfuncție multiplă de organe apărută în timpul sarcinii și se caracterizează prin creșterea valorilor presiunii arteriale sistolice peste 160 mm Hg și/sau diastolice peste 110 mm Hg, primar apărută la termenul sarcinii de peste 20 săptămâni (determinată de două ori la interval de 4 ore), însoțită de dereglări neurovegetative (cefalee, dereglări de vedere, grețuri, vome etc.). Colegiul American de Obstetrică și Ginecologie a elaborat recent (2013) o nouă definiție a preeclampsiei severe în care proteinuria nu mai este considerată criteriu decizional în diagnostic.

Dacă ar fi să vorbim despre etiopatogenia preeclampsiei, nu vom găsi un consensus unanim recunoscut. Sunt o multitudine de teorii care reflectă mecanismele și căile de declanșare a acestei maladii gestaționale (teoria placentăției patologice, teoria imună, teoria dereglării metabolismului acizilor grași etc.). Datorită prezentării sale complexe, variate și insidioase preeclampsia severă rămâne "un mare impostor" și "o boală a excepțiilor" [8]. Ea se poate dezvolta la multi- și primigeste, la pacienți obeze și persoane de constituție atletă, la hipertensive, la persoane inițial absolut sănătoase și la bolnavii de diabet zaharat etc. La vizitele permanente la medicul de familie poate fi observată o evoluție atipică, trenantă a acestei gestoze sau o evoluție fulminantă timp de o săptămână după o vizită prenatală normală.

Pentru a putea minimiza riscurile declanșării preeclampsiei și a complicațiilor ei este nevoie de determinat markerii specifici predictivi.

Pe parcursul deceniilor au fost propuse evaluarea la femeile gravide a nivelului de prostaciline circulante, de oxid nitric, endoteline fibronectină etc. Dar nici una din metode nu avea valoare practică. Date recente sugerează dezvoltarea fenomenelor preeclampțice din cauza scăderii fluxului sangvin uteroplacentar, urmată de hipoxie tisulară, eliminare de substanțe biologice active care afectează endoteliul vascular. Pentru predictivitatea preeclampsiei severe vor fi luați în calcul și factorii genetici, imunologici.

În 1998, Clark și colab. au demonstrat că celulele trofoblastice placentare elimină forme solubile de receptori pentru factorul de creștere al

endoteliului vascular (*vascular endothelial growth factor (VEGF)*), cunoscut ca *sFlt-1*. [1]. Apoi Vuorela și colab. au determinat acest marker în lichidul amniotic la femeile suferinde de preeclampsie severă. Iar în 2003 Sugimoto și colab. au stabilit că administrarea parenterală a antigenilor anti-VEGF sau anti-sFlt-1 la cobai cauzează schimbări glomerulare manifestate prin proteinurie și disfuncție renală similare celor preeclampțice. În 2004, Levine și colab. au observat că la femeile care în 2 săptămâni dezvoltă gestoză tardivă are loc creșterea nivelului de sFlt-1 și descreșterea PIGF (*placental pro-angiogenic growth factor*) [5]. Un indice al raportului sFlt-1 / PIGF ≤ 38 are valoare predictivă negativă și se asociază cu absența semnelor de preeclampsie severă în următoarele 4 săptămâni. Creșterea valorilor raportului sFlt-1 / PIGF peste 38 este asociată cu diagnosticul de preeclampsie severă sau sindromul HELLP și are valoare predictivă pozitivă. Conform *The Fetal Medicine Foundation (2009)*, combinarea dintre valorile raportului sFlt-1/PIGF ale indexului mediu de pulsilitate (IP) pe arterele uterine și presiunii arteriale medii a gestantei constituie marker predictiv în declanșarea preeclampsiei severe în următoarele 4 săptămâni.

Conform datelor literaturii de specialitate factorii de risc de bază, în declanșarea preeclampsiei severe sunt: vârstele extreme ale mamei (<18 ani sau ≥ 35 ani), reproducerea asistată, interval lung între două sarcini, antecedente personale sau familiale de preeclampsie/eclampsie la sarcinile anterioare, anomaliile cromozomiale ale fătului, HTA esențială, diabetul zaharat, bolile de collagen preexistente, nefropatiile cronice, obezitatea, rasa afroamericană, statutul socio-economic sărac, lipsa dispensarizării prenatale.

Scopul lucrării: Evaluarea tabloului clinic al preeclampsiei severe la pacienții din studiu.

Material și metode: În studiu au fost incluse 1003 pacienți care au beneficiat de asistență obstetricală și terapie intensivă în secția Terapie Intensivă femeii a IMSP IMȘIC în perioada anilor 2011-2015. S-a efectuat un studiu de cohortă de tip descriptiv, după secvența temporală prospectivă. A fost făcută analiza comparativă pe anii 2011-2015 a tabloului clinic, evoluției și complicațiilor apărute la pacienții cu preeclampsie severă internate în clinica IMSP IMȘIC în perioada peripartum.

Rezultate: Vârsta gestanțelor evaluate a fost cuprinsă între 27 și 42 ani, în medie $28 \pm 9,63$ ani. Analiza datelor ce țin de paritatea pacienților diagnosticate cu preeclampsie severă a evidențiat că primigestele constituie 565 ($56,36 \pm 6,69\%$) de cazuri, iar multi-gestele – 438 ($43,64 \pm 6,69\%$) de cazuri. În structura multigestelor, multiparele constituie $83,33 \pm 7,61\%$, iar în structura primigestelor, predomină semnificativ ($p < 0,05$) primiparele – $64,29 \pm 9,06\%$.

Deși rata preeclampsiiilor severe din numărul total de paciente obstetricale a rămas la același nivel (15,5%), comparativ cu anul 2011, în 2015 practic s-a dublat numărul cazurilor cu preeclampsie severă – de la 148 de cazuri în 2011 la 247 cazuri în anul 2015. Posibil aceasta se datorează faptului că toate pacientele cu preeclampsie severă din republică sunt redirecționate la Centrul Perinatologic de nivelul III, unde ele se internează în secția terapie intensivă. Vârsta de gestație la pacientele cu preeclampsie severă a fost de 29 - 38 săptămâni, în medie 33-34 săptămâni. Totodată se determină un trend de scădere a vârstei sarcinii la momentul stabilirii diagnosticului de preeclampsie severă, în medie de la 34-35 săptămâni în 2011 la 30-32 săptămâni în 2015.

În toate cazurile gravidelor cu termenul gestației sub 34 săptămâni a fost inițiată profilaxia detresei respiratorii a nou-născutului cu Sol.Dexametazonum 6 mg o dată 12 ore în 4 prize. Dar nu în toate cazurile s-a efectuat tratamentul complet de 24 mg, deoarece, din considerente materne sau fetale, s-a recurs la rezolvarea sarcinii în regim de urgență.

Toate pacientele cu preeclampsie severă incluse în studiu erau hipertensive, cu valorile tensionale

TAs>160 mm Hg sau TAd>110 mmHg. La gestantele hipotensive valorile presiunii arteriale au fost cu peste 30% mai înalte decât valorile înainte de sarcină.

Din gama semnelor clinice caracteristice preeclampsiei severe, pacientele au manifestat : respirație nazală dificilă, cefalee (100%); vertijuri, văome, grețuri – 826 paciente (82,35±1,20%); dereglări de vedere – 732 paciente (72,98 ±1,40%); acufene – 531 paciente (52,94 ±1,58%); dureri în epigastru sau sub rebordul costal drept – 180 de paciente (17,95±1,21%). Diferențe semnificative în tabloul clinic al gestozei pe parcursul acestor ani nu s-au manifestat.

Este înaltă rata cazurilor de preeclampsie severă cu complicații grave, precum sunt: eclampsia, sindromul HELLP, cardiomiopatia dilatativă disgravidică, șocul circulator cu deficit de pompă, dereglările de ritm și conducere, ALI/ARDS, edemul cerebral, sindromul de leucoencefalită posterioară reversibilă, accidente cerebrale vasculare (ischemice), afectarea conștienței, insuficiența renală acută – faza de oligoanurie, anasarca (pleurezie, pericardită exsudativă, ascită), disfuncție hepatică, sindromul CID.

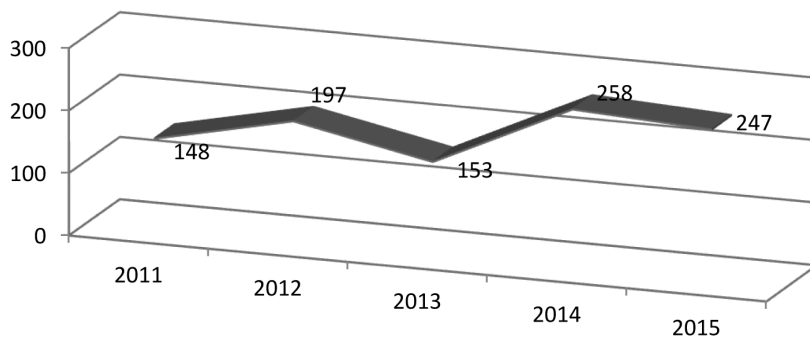


Fig. 1 Trendul numărului gestantelor cu preeclampsie severă pe ani

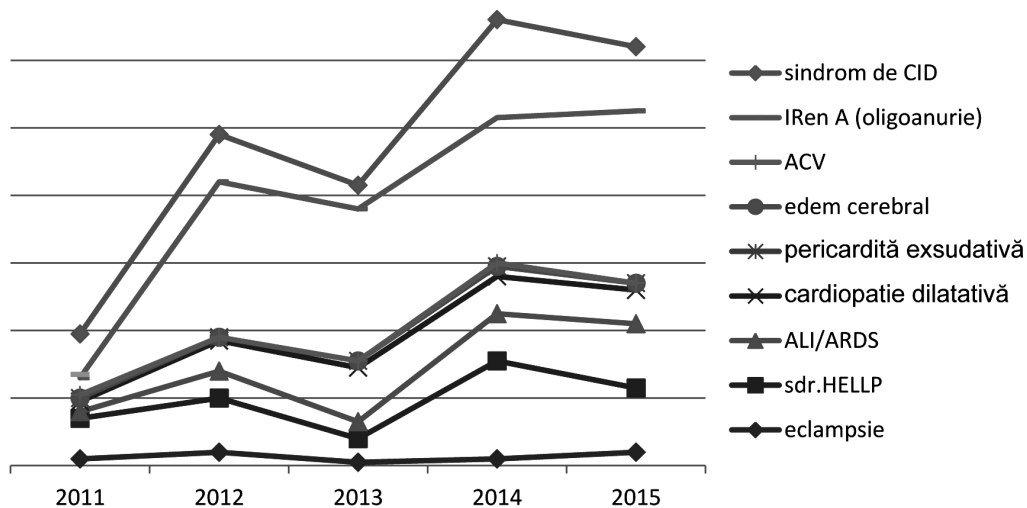


Fig. 2 . Dinamica manifestărilor complicațiilor preeclampsiei severe pe ani

După cum se vede din Figura 2, din an în an are loc o tendință de agravare a stării pacientelor suferinde de preeclampsie severă. Crește rata disfuncțiilor multiple de organe în cadrul căreia sunt afectate mai mult de 2-3 sisteme (de regulă: sistemul respirator, renal, SNC). Apariția complicațiilor pulmonare la 48 paciente cu preeclampsie severă a fost direct proporțională cu prezența la aceste paciente a injuriei renale acute în faza de oligoanurie (Odds ratio este de 4,6497; 95 % CI: 3,3423 – 6,4686, P < 0,0001).

Rata înaltă de complicații poate fi atribuită inclusiv neglijenței unora dintre femeile gravide care se adresează pentru a fi luate în evidența medicului de familie la un termen al sarcinii ce deja depășește 20 de săptămâni din cauze diferite: migrație de muncă; adolescențele nu vor să atragă atenția asupra lor ”de rușine”; locuiesc departe de punctul medical unde pot fi consultate de medicul de familie și nu au bani pentru transport la vizita ordinară; nu cunosc semnele clinice periculoase caracteristice preeclampsiei severe etc.

Concluzii:

1. Este necesară informarea continuă a gestantelor și a viitoarelor mame la locul de trai de către personalul medical, moașa de sector, prin rețelele de socializare și mass-media, pentru a interveni la timp cu metode de profilaxie și, la necesitate, de tratament al preeclampsiei severe.

2. În condițiile scăderii nivelului de trai al populației, care este prin sine un factor de risc în dezvoltarea preeclampsiei severe, se observă o creștere a numărului de paciente cu gestoză tardivă formă gravă.

3. Deși tabloul clinic pe parcursul anilor studiați este același, se determină creșterea numărului de paciente cu un debut mai precoce și o evoluție generală mai gravă a preeclampsiei severe cu apariția multi-

plelor complicații, ce pun în pericol viața mamei și a fătului.

4. Pentru minimizarea riscului declanșării preeclampsiei și a complicațiilor ei se impune implementarea determinării markerilor specifici predictivi, utilizarea măsurilor de profilaxie în termene precoce ale sarcinii, asigurarea asistenței medicale la nivelul primar.

Bibliografie:

1. Clark DE, Smith SK, He Y, et al. A vascular endothelial growth factor antagonist is produced by the human placenta and released into the maternal circulation. *Biol Reprod.* 1998;59(6):1540–1548.

2. Cojocaru V. Sindromul HELLP. În: SARRM, CEEA, Anestezia în obstetrică și pediatrie, reacții adverse, cursul IV, Chișinău: 2009, p. 70-72.

3. Douglas K.A., Redman S.W. Eclampsia in the United Kingdom. In: *Br. Med. J.*, 1994, vol. 309, p. 1395-1400.

4. Gleeson R. et al. HELLP syndrome: a condition of varied presentation. In: *Ir. J. Med. Sci.*, 1996, nr 165, p. 265-267.

5. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med.* 2004;350(7):672–683

6. Martin J.N. et al. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome: how rapid is postpartum recovery? In: *Obstet. Gynecol.*, 1990, nr. 76, p. 737.

7. Miguil M., Chekairy A. Eclampsia study of 342 cases. In: *Hypertension in pregnancy*, 2008, vol. 27, p. 103-111.

8. Redman C. Pre-eclampsia: A complex and variable disease. *Pregnancy Hypertens.* 2014;4(3):241–242

Timoșco Maria, Bogdan Victoria, Velciu Aliona
**LACTOBACILII – MICROORGANISME INTESTINALE DETERMINANTE
ALE STĂRII SĂNĂTĂȚII ORGANISMULUI**

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

SUMMARY

LACTOBACILLY - ENTERIC MICROORGANISMS DETERMINANTS OF THE HEALTH BEING OF THE ORGANISM.

Keywords: Lactobacillus, a microorganism, a determinant of health, body, person, animal.

Actuality: *On the basis of antagonistic activity and the adhesive ability of lactobacillus strains isolated for the first time, came to the conclusion that microorganisms of the genus Lactobacillus perform a significant role in human life and animals, and their optimal quantitative measures help to maintain the health of their body.*

Materials and Methods of research: *There have been studied the contents of the intestine of children and young farm animals using classical microbiological and physiological methods, as well as solid elective nutrient media.*

Results: *Obtained pure cultures of 78 strains of Lactobacillus genus of microorganisms. Their antagonistic activity is defined (relative to the pathogens of intestinal diseases genera Escherichia and Salmonella) and the adhesive ability. The three series of experiments demonstrated that lactobacilli are intestinal microorganisms, quantitative indicators which can be used for determination of the health's state of the body.*

Conclusion: *It is recommended the use of quantitative indicators of lactobacilli for the early differential diagnosis of the pathological state of health (in the cases of dysbiosis intermediate or final in the presence of intestinal disorders symptoms as diarrhea).*

РЕЗЮМЕ

ЛАКТОБАЦИЛЛЫ - КИШЕЧНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ОПРЕДЕЛИТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ОРГАНИЗМА

Ключевые слова: лактобациллы, микроорганизм, определитель состояние здоровья, организм, человек, животное.

Актуальность: *На основе антагонистической активности и адгезивной способности, выделенных впервые штаммов лактобацилл, пришли к выводу, что микроорганизмы рода Lactobacillus выполняют значимую роль в жизнедеятельности человека и животных, а их оптимальные количественные показатели способствуют поддержанию здоровья их организма.*

Материал и методы исследований: *Исследовалось содержимое кишечника детей и молодняка сельскохозяйственных животных с использованием классических микробиологических и физиологических методов, а также твердых элективных питательных сред.*

Результаты: *Выделены чистые культуры 78 штаммов микроорганизмов рода Lactobacillus. У них определена антагонистическая активность (по отношению к возбудителям кишечных заболеваний родов Escherichia и Salmonella) и адгезивная способность. В трех сериях опытов доказано, что лактобациллы являются кишечными микроорганизмами, количественные показатели которых, могут быть использованы для определения состояния здоровья организма.*

Заключение: *Рекомендовано использование количественных показателей лактобацилл для ранней дифференцированной диагностики патологического состояния здоровья (промежуточного в случаях дисбактериоза или окончательного при наличии симптомов кишечных расстройств в виде диареи).*

Introducere. Actualmente se cunoaște că speciile de bacterii din genul Lactobacillus au o răspândire largă în natură [1-3]. Concomitent se consideră că o parte componentă a microflorei obligative a cavităților deschise ale organismului uman și animal, îndeplinind un rol semnificativ în activitatea vitală și sănătatea or-

ganismului [8-10, 13, 15]. Acesta în mare măsură este asigurat de către proprietățile lor probiotice și sanobiotice [1, 4, 7].

Pe parcursul cercetărilor s-a evidențiat că diversitatea acestor microorganisme este esențială, dar totuși în tubul digestiv au fost mai frecvent depistate numai

câteva specii ale acestui gen (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus Lactis*; *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus cellobiosus*, *Lactobacillus helveticus* și *Lactobacillus coryniformis* ș.a.), ele constituind circa 8,34% [3, 4].

În lucrările noastre precedente am remarcat coincidența schimbării statusului funcțional intestinal în direcția negativă cu momentul diminuării indicilor cantitativi și calitativi ai lactobacteriilor în conținutul intestinal și rolul important al reprezentanților obligativi ai bacteriocenozei intestinale în sănătate. Studiile au confirmat faptul că modificările negative în cantitatea lor, contribuie la apariția și dezvoltarea dereglărilor funcționale gastrointestinale [5, 6, 12, 15].

Din aceste considerente au și fost recomandate metode expres de evidențiere rapidă a dismicrobismului intestinal la copii și maturi prin utilizarea indicilor cantitativi ai lactobacililor în tubul digestiv [3, 11].

Analiza minuțioasă a informației existente a constatat faptul că lactobacilii sunt foarte utili pentru organismul omului și animalelor, dar și exagerat de sensibili la factorii nefavorabili ai mediului ambiant [4, 14].

Cele relatate au argumentat pe deplin scopul prezentelor cercetări care este de a demonstra că lactobacilii sunt microorganisme intestinale ce determină starea sănătății organismului (sanogenă sau patologică).

Material și metode. Pentru atingerea scopului trasat inițial s-au izolat monotulpini de lactobacili, apoi s-au realizat 3 serii de experimente pe indivizi sănătoși și cu patologii intestinale. Prima a inclus bovine tinere (viței cu vârsta de 3-21 zile.), a doua – porcine (purcei sugari cu vârsta de 3-25 zile.) și a treia – copii de 1-16 ani, inclusiv de vârsta fragedă (1-3 ani).

Pe parcursul procesului investigațional s-au cercetat mostre de conținut intestinal (rectal) acumulat în dinamica de vârstă de la toți indivizii supuși experimentului.

S-a studiat nivelul cantitativ al microorganismelor din genul *Lactobacillus* prin inocularea pe mediul nutritiv electiv agarizat M.R.S. Cutiile Petri cu mostrele inoculate s-au supus incubării timp de 24-72 ore la temperatura de $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Constatarea valorii numerice a lactobacililor s-a realizat prin studiul microbiologic ce includea 4 etape. Prima a constituit diluarea mostrelor de la 10^{-1} până la 10^{-9} , a doua – inocularea și incubarea lor pe mediu nutritiv, a treia – numărarea coloniilor crescute pe cutii Petri cu asemenea mediu la 72 ore după incubare și a patra – logaritizarea zecimală a indicilor cantitativi obținuți. Ultimii, fiind date finale, s-au inclus în tabelele respective ale lucrării.

Rezultate și discuții. În procesul investigațional au fost izolate 78 monotulpini de bacterii care după identificare au fost atribuite la genul *Lactobacillus*. Cu considerația că proprietățile probiotice de bază ale microorganismelor sunt activitatea antagonistă și ca-

pacitatea adezivă la monotulpinile izolate în premieră s-au determinat aceste proprietăți.

Datele despre activitatea lor antagonistă sunt relatate în tabelul 1 și ne demonstrează că toate monotulpinile studiate de lactobacili posedă asemenea activitate, pentru că la ele indicele de combatere al provocatorilor cauzanți ai maladiilor intestinale diareice din genurile *Escherichia* și *Salmonella* a atins un nivel mai mare de 50% (respectiv în limitele de $76,13 \pm 3,92$ – $79,94 \pm 7,80$ și de $73,83 \pm 3,75$ – $83,00 \pm 3,69\%$).

Tabelul 1.

Activitatea antagonistă a monotulpinilor de microorganisme din genul *Lactobacillus* izolate în premieră de la copii, viței și purcei

Numărul de tulpini testate	Indicele de combatere a provocatorilor cauzanți ai maladiilor intestinale diareice din genurile, %	
	<i>Escherichia</i>	<i>Salmonella</i>
6	$78,58 \pm 3,64$	$76,10 \pm 3,43$
5	$78,90 \pm 4,20$	$78,19 \pm 3,87$
8	$76,13 \pm 3,92$	$74,07 \pm 4,11$
7	$76,75 \pm 3,74$	$75,52 \pm 4,54$
9	$79,94 \pm 7,80$	$83,00 \pm 3,69$
8	$76,86 \pm 2,13$	$71,47 \pm 4,33$
6	$74,75 \pm 1,61$	$77,75 \pm 4,68$
7	$76,26 \pm 3,34$	$83,42 \pm 4,39$
10	$77,28 \pm 2,57$	$77,75 \pm 3,77$
12	$78,13 \pm 2,81$	$73,83 \pm 3,75$

Tabelul 2

Capacitatea adezivă a tulpinilor de microorganisme din genul *Lactobacillus* izolate de la copii, viței și purcei

Numărul de tulpini testate	Cantitatea celulelor microbiene aderente la 25 de eritrocite sangvine native *)	Indicele adeziunii, u.c.
9	$116,76 \pm 1,44$	$4,67 \pm 0,12$
4	$125,36 \pm 2,14$	$5,01 \pm 0,14$
3	$128,34 \pm 1,69$	$5,13 \pm 0,11$
7	$128,39 \pm 2,31$	$5,13 \pm 0,10$
11	$116,66 \pm 3,08$	$4,66 \pm 0,13$
9	$126,66 \pm 2,66$	$5,06 \pm 0,11$
12	$106,33 \pm 0,56$	$4,25 \pm 0,11$
5	$116,33 \pm 1,65$	$4,65 \pm 0,06$
7	$122,31 \pm 1,89$	$4,89 \pm 0,11$
11	$120,87 \pm 1,78$	$4,83 \pm 0,12$

Notă:*) – obținute respectiv din sângele uman, bovin și porcine.

Tulpinile de microorganisme testate sunt identice celor din tabelul 1.

Analizând rezultatele testării proprietăților adezive ale tulpinilor de lactobacili izolate în premieră de la copii, viței și purcei am constatat că asemenea

reprezentanți ai microflorei intestinale reflectă o capacitate de adeziune foarte înaltă. Acest fapt este confirmat de indicele adeziunii lor, fiind la toate motulpinile cercetate în limitele de 4,25-5,13 u.c..

Așadar, în baza datelor numai privind activitatea antagonistă și capacitatea adezivă putem considera că microorganismelor genului *Lactobacillus* îi revine un rol semnificativ în activitatea vitală a organismului copiilor și animalelor.

În continuare atenția principală s-a acordat nivelului cantitativ al lactobacililor în conținutul intestinal uman și animal în funcție de starea sănătății organismului. În această direcție, după cum s-a relatat mai sus, au fost realizate trei serii de experimente.

Rezultatele acestor cercetări la animale tinere sunt incluse în tabelul 3.

Tabelul 3.

Indicii cantitativi ai lactobacililor intestinali la animalele tinere cu și fără patologii gastrointestinale

Seria experimentală	Specia animală	Vârsta, zile	Numărul de celule microbiene la 1 g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log) la diverse loturi			Deosebirea de lotul martor, %	
			Loturile			Loturile	
			I	II	III	II	III
I	Bovine	3	6,14±0,12	4,38±0,20	3,20 ±0,23	-28,66	-47,88
		7	8,24±0,09	6,43±0,19	4,34±0,21	-21,96	-47,33
		10	8,07±0,11	6,75±0,20	4,54±0,26	-16,35	-43,74
		15	7,29±0,14	6,17±0,22	4,59 ±0,24	-15,36	-37,03
		21	8,32±0,10	7,46±0,16	5,46±0,22	-10,33	-34,37
II	Porcine	3	7,34±0,15	4,80±0,23	3,30±0,23	-34,60	-55,04
		6	7,59±0,12	5,36±0,22	4,23±0,29	-28,38	-44,26
		10	8,62±0,10	6,59±0,21	4,85±0,25	-23,54	-43,73
		15	8,76±0,13	7,36±0,25	5,38±0,27	-15,98	-38,58
		20	8,83±0,10	7,49±0,22	5,76±0,26	-15,17	-34,76
		25	8,90±0,14	7,60±0,24	5,85±0,27	-14,60	-34,27

Notă: Loturile: - cu nr. I au inclus animale sănătoase (loturi martore); II – animale cu dismicrobism intestinal și III – cu disfuncții intestinale diareice (loturi experimentale).

Analizând datele tabelului 3 observăm că numărul de lactobacili la 1g de conținut intestinal în loturile experimentale, comparativ cu lotul martor, era mai mic, dar mai considerabil la animalele cu vârsta de 3 zile. Cu toate că diferența acestuia cu vârsta diminuea, totuși la bovinele de 21 zile și la porcinele de 25 zile ea era destul de mare (respectiv cu 10,33 – 34,37% și 14,60 - 34,27% la cele cu dismicrobism și disfuncții intestinale diareice). Concomitent, în loturile cu nr. III s-au înregistrat și cazuri de mortalitate a animalelor experimentale (10% printre viței și 30% la porci).

Din cele relatate reiese că dismicrobismul intestinal semnalizează despre inițierea stării patologice a organismului, însă vizual se pare că organismul e sănătos și numai cu apariția simptomelor de diaree se confirmă faptul că organismul este bolnav.

Asemenea rezultate obținute în prima și a doua serie de experimente au argumentat continuarea lor la copii. De aceea în seria a treia loturile experimentale au fost adecvate celor din seriile precedente.

Rezultatele obținute la cercetarea conținutului intestinal al copiilor sunt indicate în tabelul 4.

Tabelul 4.

Indicii cantitativi ai lactobacililor intestinali la copiii cu și fără patologii intestinale

Vârsta, copiilor, ani	Numărul de celule microbiene la 1 g de conținut intestinal, logaritmi zecimali (log) la diverse loturi			Diferența față de lotul martor, %	
	Loturile			Loturile	
	I	II	III	II	III
1	8,88±0,15	5,61±0,19	3,77±0,28	-36,82	-57,54
2	7,58±0,12	4,53±0,23	3,83±0,26	-40,23	-49,47
3	7,30±0,13	4,41±0,21	3,79±0,24	-39,58	-48,08
4	7,76±0,14	5,65±0,19	3,38±0,25	-27,19	-56,44
6	7,88±0,12	5,82±0,17	3,62±0,24	-26,14	-54,06
8	7,64±0,11	5,73±0,20	3,54±0,21	-25,00	-53,66
10	6,82±0,15	5,64±0,18	3,43±0,23	-17,30	-49,70
12	6,53±0,16	5,46±0,15	3,82±0,25	-16,38	-41,50
14	6,38±0,12	5,38±0,14	3,96±0,20	-15,67	-37,93
16	6,20±0,13	5,23±0,16	4,07±0,24	-15,64	-36,12

Notă: Loturile sunt similare celor din tabelul 3.

Aceste date denotă că tendința schimbărilor numerice ale lactobacililor intestinali la copii este similară celor observate la animale, fapt confirmat de diferența indicilor cantitativi ai lactobacililor înregistrați în loturile experimentale, comparativ cu lotul-martor. Aceștia au fost mai diminuați la copiii de 1 an (cu 36,82 și 57,54%), iar în continuare diferența dintre ei era mai mică. Chiar dacă tendința acestei diferențe era spre micșorare, totuși cazuri de recuperare a valorii numerice a lactobacililor până la vârsta de 16 ani nu s-au depistat. Acest fapt a fost confirmat de către diminuarea numărului celulelor microbiene lor cu 15,64 și 36,12 %, comparativ cu indicele atestat la copiii din lotul-martor.

Așadar, atât în experimente pe animale, cât și în studiile realizate la copii s-a constatat că valoarea numerică a lactobacililor intestinali semnalizează expres despre nivelul stării sănătății organismului (sanogen sau patologic).

Situația la zi cere diagnosticarea precoce a patologiilor intestinale. Astfel s-a ivit oportunitatea de a determina starea sănătății organismului până la apariția simptomelor de disfuncții diareice. Aceasta va contribui la prescrierea măsurilor de preîntâmpinare a dezvoltării procesului patologic manifestat prin apariția simptomelor de diaree. Rezultatele cercetărilor prezentei lucrări argumentează oportunitatea determinării nivelului cantitativ al lactobacililor în conținutul intestinal uman și animal ținând cont de dinamica de vârstă.

Concluzii

1. S-a constatat că lactobaciliile intestinale sunt microorganisme determinante în sănătate, pentru că numărul lor este caracteristic diverselor stări ale sănătății (sanogene și patologice, fiind preventive sau finale).

2. Starea sanogenă a sănătății organismului uman sau animal s-a caracterizat prin valoarea numerică a lactobacililor intestinali în dinamica de vârstă (pentru viței de 3-21 zile, constituind $6,14 \pm 0,12$ și $8,32 \pm 0,10$; porci de 3-25 zile - $7,34 \pm 0,15$ și $8,90 \pm 0,14$, iar copii de 1-16 ani - $8,88 \pm 0,15$ și $6,20 \pm 0,13$ log celule microbiene vii la 1g de conținut intestinal).

3. Starea patologică preventivă a sănătății organismului (comparativ cu cea sanogenă) s-a caracterizat prin valoarea numerică a lactobacililor intestinali diminuată (la viței cu 28,66 - 10,33; la porci - cu 34,60 - 14,60; iar la copii - cu 40,23 - 15,64%).

4. Starea patologică finală s-a remarcat printr-o diminuare considerabilă a numărului de lactobacili intestinali (la viței în limitele cu 47,88 - 34,37%; la porci - cu 55,04 - 34,27% iar la copii - cu 57,54 - 36,12%), dar și prin cazurile de mortalitate a animalelor cercetate (respectiv de 10 și 25%).

5. Este dovedită necesitatea diagnosticării precoce a apariției patologiei intestinale cu utilizarea rezultatelor studiului microbiologic al conținutului intestinal acumulat de la indivizii umani și animali de diverse

vârste, în baza indicilor cantitativi ai lactobacililor intestinali existenți la momentul determinării.

Bibliografie

1. **Timoșco Maria, Velciu Aliona, Florea Natalia, Bogdan Victoria.** Microorganismele din genurile obligatorii tractului gastrointestinal uman cu unele proprietăți potențiale sanobiotice. //Imfo-med. - 2010. - 1 (16):36-39.

2. **Timoșco Maria, Velciu Aliona, Florea Natalia, Bogdan Victoria.** Diversitatea lactobacteriilor tubului digestiv și rolul lor în menținerea statusului funcțional intestinal optim. //Sănătate publică, economie și management în medicină - 2011. - 4:19-22.

3. **Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona.** Evidențierea bacteriologică rapidă a dismicrobismului intestinal. Chișinău. - 2010. 25 p.

4. **Timoșco Maria.** Stresul și flora microbiană intestinală. Chișinău. - 2005. - 172 p.

5. **Timoșco Maria, Florea Natalia, Velciu Aliona și Bogdan Victoria.** Starea de dismicrobism intestinal - factor amenințător în sănătate. Sănătate Publică și Management în Medicină. - 2012. Nr. 5. (44) p. 141-144.

6. **Timoșco Maria, Florea Natalia, Cojocaru R., Velciu Alona, Bogdan Victoria.** Genurile de microorganisme semnificative pentru menținerea sănătății organismului. CEP UȘM. Studia universitatis Moldaviae. Seria Științe reale și ale naturii. - 2015. 1(81) p. 28-33.

7. **Timoșco Maria, Florea Natalia, Cojocaru R., Velciu Alona, Bogdan Victoria.** Selectarea coordonată a asociațiilor de microorganisme cu potențial sanobiotic. CEP UȘM. Studia universitatis Moldaviae. Seria Științe reale și ale naturii. - 2015. - 1(81) p. 22-27.

8. **Timoșco Maria, Velciu Aliona, Bogdan Victoria** Starea sănătății tubului digestiv în funcție de apariția simptomelor de disfuncții intestinale. //Mater. Cong. VII al fiziologilor din Moldova. - 2012. - p.384-391.

9. **Timoșco Maria, Strutinschi Tudor, Velciu Aliona, Bogdan Victoria, Srocov Valentina.** Căi de menținere a microbiocenozei intestinale la nivel optim pentru sănătate. // Bul. AȘM Științele vieții. - 2014. - nr2. - P.46-53

10. **Velciu Aliona, Timoșco Maria.** Nivelul numeric al reprezentanților microbieni și starea sănătății organismului. Buletin de perinatologie. - 2014. - 3(63) p. 25-28.

11. **Velciu Aliona, Timoșco Maria.** Brevet de invenție 3718 F1, MD. Metodă de determinare a stării bacteriocenozei intestinale la copiii de vârstă fragedă (MD) din 13.09.2007.

12. **Velciu Aliona, Timoșco Maria, Ciocchină Valentina, Țurea Valentin, Horodișteanu-Banuh Adela.** Diferențierea dismicrobismului și disfuncțiilor intestinale diareice. Chișinău: 2011. 38 p.

13. **Timoșco Maria, Florea Natalia** Aprecierea rapidă a prezenței dereglărilor sănătății sistemului digestiv prin determinarea nivelului cantitativ al unor reprezentanți ai microflorei intestinale. // Sănătate Publică și Management în Medicină. 2013. Nr. 3 (48) p. 233-234.

14. **Timoșco Maria, Florea Natalia, Perde Diana.** Dismicrobismul intestinal cauzat de acțiunea unor factori ai mediului ambiant asupra macroorganismului – consecință negativă în sănătate. *Anale științifice ale UȘMF N.Testemițanu* – 2013 ediția XIV. vol .2. p.54-60;

15. **Тимошко М.А., Струтинский Ф.А, Богдан В.К., Федаш В.В.** Микробиота кишечника и ее роль в поддержании оптимального уровня здоровья организма. Матер международной заочной научной конференции. Киев. – 2016. p. 33-37.

© Angela Ciuntu

Angela Ciuntu

IMPORTANȚA DIAGNOSTICĂ A DETERMINĂRII NIVELULUI ZINCULUI ȘI AL CUPRULUI SERIC LA COPIII CU GLOMERULONEFRITĂ

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie

(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

DIAGNOSTIC VALUE OF DETERMINING THE CONCENTRATION OF ZN AND CU IN THE BLOOD OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS

It was studied Zn and Cu concentration in the blood of 80 children with primary glomerulonephritis (GN) in different clinical stages of disease development. In children with various forms of GN in the acute phase of the disease was reported a significant reduction in the concentration of Zn and increase of Cu in the blood level.

In the acute phase of clinical manifestations in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS) Zn levels in the blood significantly decreased by 2, 8 times and in steroid-resistant nephrotic syndrome (SRNS) - by 3.4 times, compared to the control group. In remission Zn level in the blood is increased as compared with the initial level, but is still reduced as compared to the control group.

In the acute phase SSNS Cu level in the blood rises by 2, 8-times, while SRNS – rises by 4.2 times compared with the control group. In remission Cu level in the blood practically remains at the normal level.

Determination of the concentration of Zn and Cu in the blood can be used to monitor the activity of a pathological process in children with various variants GN, and monitoring the effectiveness of therapeutic measures.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ZN И CU В КРОВИ У ДЕТЕЙ С ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Была изучена концентрация Zn и Cu в крови у 80 детей с первичным гломерулонефритом (ГН) в различные клинические стадии развития заболевания. У детей с различными формами ГН в острой фазе заболевания зарегистрировано значительное снижение концентрации Zn и повышения уровня Cu в крови. В острой фазе клинических проявлений у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) уровень Zn в крови достоверно снижается в 2,8 раза, а при стероид-резистентном нефротическом синдроме (СРНС) - в 3,4 раза. В период ремиссии уровень Zn в крови повышается по сравнению с исходным уровнем, но остается сниженным по сравнению с контрольной группой. В острой фазе СЧНС уровень Cu в крови повышается в 2, 8 раза, а при СРНС – в 4,2 раза по сравнению с группой контроля. В период ремиссии уровень Cu в крови практически нормализуется. Определение концентрации Zn и Cu в крови может быть использовано для мониторинга активности патологического процесса у детей с различными вариантами ГН, и контроля эффективности лечебных мероприятий.

Introducere. Procesele homeostazice în condiții normale, dar și în cele definite de stările patologice sunt dirijate de numeroși factori, printre care un rol cardinal îl joacă microelementele, în special, cele de tranziție, cum ar fi zincul și cuprul.

Zincul și cuprul sunt două dintre metalele esențiale ce fac parte din unul dintre cele mai importante subgrupuri de micronutrienți în nutriția și sănătatea umană.

Cuprul este un cofactor comun pentru mai multe enzime, inclusiv oxidazele și oxigenazele cu impact în generarea de specii reactive de oxygen (SRO). De notat că citocromoxidaza, monoaminoxidaza, tirozinaza și superoxidismutaza (SOD) sunt metalo-enzime ce conțin cupru. SOD exercită proprietăți antioxidante puternice față de acțiunea toxică a ionilor superoxizi, pe care îi convertește în O_2 și H_2O_2 . Activitate enzimatică de tip oxidazic manifestă proteina plasmatică - ceruloplasmina, deosebit de bogată în cupru [5].

Zincul este un microelement esențial fiind implicat în structura multor enzime asociate cu diferite procese metabolice, inclusiv metabolismul acizilor nucleici, glucidelor și proteinelor. Zincul este necesar pentru funcționarea normală a sistemului imunitar; deficitul de Zn poate deprima imunitatea și afecta mecanismele de apărare ale organismului.

Zincul stabilizează membranele celulare prin scăderea peroxidării lipidelor. Deficiența de zinc determină creșterea producției de H_2O_2 , precum și creșterea NADPH-citocrom P450 reductazei și a concentrației de fier în plămâni și microzomii ficatului [5]. Există puține studii în care s-a investigat nivelul de microelemente în sindromul nefrotic (SN), iar rezultatele acestor studii sunt contradictorii în ceea ce privește unele microelemente [2,6,7,10].

Lipsește informații complexe privind modificările acestor microelemente în variantele clinico- evolutive ale glomerulonefritei (GN).

Scopul studiului constă în evaluarea concentrației de Zn și de Cu în serul sanguin la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale bolii.

Material și metode: Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae

Testemițanu” (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 80 copii cu glomerulonefrită primară, inclusiv 25 copii cu sindromul nefrotic, 20 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 20 copii cu glomerulonefrită cronică forma nefrotică. Copiii cercetați au fost repartizați în 2 grupuri în funcție de răspunsul la tratamentul cu glucocorticoizi: SNSS și SNSR. Pacienții cu SNSS și SNSR au fost divizați în 2 subgrupuri în raport de activitatea maladiei (SNSS recidivă, SNSS remisiune, SNSR recidivă, SNSR remisiune). Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

Diagnosticul GN s-a bazat pe criteriile clinico-pa- raclinice și explorări biochimice special selectate.

Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m²/h sau raportului proteină/creatinină urinară $> 2,0$ mg/mg) și hipoalbuminemiei ($<2,5$ mg/dl)[4].

Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) a fost dominat de normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni, după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete[4].

Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) a fost dominat în cazul menținerii proteinuriei până la un nivel < 3 g/dl pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de 2 mg/kg/24 h și efectuarea ulterioară a pulsterapieii cu prednisolon în doză 20-30 mg/kg/24 h N 3 (dar nu mai mult de 1 g pe parcursul unei cure) [4].

Determinarea Zn și Cu în urină s-a efectuat cu ajutorul seturilor de analiză ale firmei Elitech, Franța, conform instrucțiunilor anexate la set.

Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate au fost utilizate metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii [$\pm m$]. De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație $p < 0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate: Vârsta medie a debutului GNA sindrom nefrotic a fost de $9,1 \pm 0,36$ ani, pentru sindromul nefrotic SS – $6,27 \pm 0,62$ ani, sindromul nefrotic SR – $8,4 \pm 1,34$ ani.

Tabelul 1

Rezultatele investigațiilor de laborator la pacienții cu glomerulonefrită

Parametrii de laborator	Sindrom nefrotic	Sindrom nefrotic SS	Sindrom nefrotic SR
Proteina totală, g/l	68,0 \pm 0,57	53,30 \pm 1,27	51,13 \pm 1,49
Colesterol, mmol/l	4,9 \pm 0,18	7,43 \pm 0,34	10,05 \pm 0,95
β -lipoproteide, mmol/l	49,7 \pm 1,21	95,07 \pm 3,64	107,23 \pm 6,88
Urea, mmol/l	6,2 \pm 0,25	6,84 \pm 0,80	5,12 \pm 0,48

Creatinină, mmol/l	0,072 ±0,022	0,064± 0,006	0,054 ± 0,037
Proteină, în urină timp de 24/h (g/l)	0,8± 0,08	3,79± 0,66	4,55± 0,99

Datele tabelului 1 indică o reducere a nivelului proteinei totale până la 53,30 ±1,27g/l în SNSS și până la 51,13±1,49 g/l în SNSR, precum și creșterea indicilor metabolismului lipidic: colesterolul seric a sporit până la 7,43± 0,34 mmol/l, β-lipoproteidele au crescut până la 95,0±3,64 mmol/l în SNSS, și până la

10,05±0,95 mmol/l și 107,23 ±6,88 mmol/l, respectiv, în SNSR. S-a depistat o creștere a proteinuriei până la 3,79 ±0,66 g/l în SNSS și 4,55 ± 0,99 g/l în SNSR.

În tabelul 2 sunt expuse rezultatele de evaluare a nivelului de Zn și de Cu în serul sangvin la pacienții cu GN în diferite etape clinico- evolutive ale maladii.

Tabelul 2

Conținutul de Zn și de Cu în serul sangvin la pacienții cu glomerulonefrită

Grupurile de studiu	Zinc (μmol/l)		Cupru (μmol/l)	
	acutizare	remisiune	acutizare	remisiune
Control (n=20)	15,19±0,77		10,7±1,2	
GNA sindrom nefritic (n=25)	8,72±0,95***	11,12±0,50*** p ₁ <0,05	33,1±3,7***	11,6±0,09 p ₁ <0,001
GNA sindrom nefrotic SS (n=20)	5,41±0,80*** p ₃ >0,05	9,94±0,81*** p ₁ <0,01 p ₃ <0,01	29,8±4,6** p ₃ >0,05	11,1±1,12 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05
GNA sindrom nefrotic SR (n=15)	4,51±0,38*** p ₂ >0,05 p ₃ <0,01		44,5±0,41*** p ₂ <0,05 p ₃ <0,01	
GNC forma nefrotică (n=20)	8,60±1,40**	13,34±0,98 p ₁ <0,01	24,0±4,7**	11,3±1,4 p ₁ <0,05

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *P<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.

p₁- autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare.

p₂- autenticitatea la compararea GNA SN SS cu GNA SN SR.

p₃- autenticitatea la compararea GNC forma nefrotică cu SN SS și GNA SN SR.

Conform datelor obținute, conținutul de microelemente în cele patru forme ale GN suferă modificări de orientare și intensitate diferită. Astfel, nivelul de Zn în serul sangvin în toate variantele clinice ale GN s-a redus, pe când conținutul de Cu în serul sangvin a crescut comparativ cu valorile grupului de control.

Modificări mai pronunțate ale nivelului de Zn în serul sangvin s-au înregistrat la pacienții cu GNA sindrom nefrotic SR în perioada de debut, unde concentrația acestui element s-a redus de 3,4 ori – până la (4,51±0,38 μmol/l), pe când în grupul cu sindrom nefrotic SS s-a redus de 2,8 ori (5,41±0,80 μmol/l), comparativ cu grupul de control (15,19±0,77μmol/l).

În perioada de remisiune nivelul Zn în serul sangvin a crescut comparativ cu valorile inițiale, dar a rămas inferior valorilor martorului.

Studiile efectuate au demonstrat creșterea nivelului de Cu în serul sangvin în toate variantele clinice ale GN în perioada de acutizare.

Modificări statistic semnificative ale concentrației de Cu seric s-au înregistrat în GNA sindrom nefrotic SR, comparativ cu sindromul nefrotic SS. Astfel, în SNSR, perioada de debut, nivelul de Cu în serul sang-

vin s-a majorat de 4,2 ori, pe când în SNSS a crescut de 2,8 ori comparativ cu grupul de control.

În grupul GNA sindrom nefritic, perioada manifestărilor clinice, nivelul Cu în serul sangvin a sporit de 3,1 ori față de valorile martorului. În perioada de remisiune nivelul Cu seric practic se normalizează în toate variantele clinice ale GN.

Discuții: În acest studiu am obținut valori semnificativ scăzute ale Zn seric în toate variantele clinice ale GN, comparativ cu lotul martor, rezultate similare cu alte studii.

Astfel, Dwivedi și Sarkar au raportat nivele scăzute de zinc în timpul fazei active a sindromului nefrotic, cu o creștere semnificativă ulterioară a indicilor ca urmare a tratamentului antioxidant aplicat [2].

Într-un alt studiu Mumtaz Asim et al.au demonstrat că nivelul de Zn seric și nivelul de Cu în SN se reduce semnificativ comparativ cu controlul [7]. Conform acestui studiu, nivelul de Zn seric a avut o corelație negativă cu proteina urinară timp de 24 h, care a fost statistic semnificativă (r = -0.442, p = 0,021). Astfel, dacă proteinuria crește, nivelul zincului seric scade. Cel mai probabil, acest fapt se datorează pier-

derii de proteine care leagă metalele (metals binding proteins). Observații similare au fost făcute de Tulpar S et al. [10]. În același timp, conform studiului [6], nivelul Zn s-a redus, pe când nivelul Cu a crescut la copiii cu SN, dar fără diferență statistică în perioada activă și de remisiune.

În studiul de față, noi am obținut date care demonstrează creșterea marcantă a valorilor Cu seric în faza de acutizare cu revenirea la normal în remisiune în toate loturile de pacienți. Acest fapt s-ar putea explica prin aceea că, în exacerbarea procesului inflamator crește nivelul proteinelor fazei acute, inclusiv al ceruloplasminei, deosebit de bogate în cupru.

Aceste rezultate concordă cu datele unor autori care au observat nivele serice crescute ale cuprului în recidive, în contrast cu constatările anterioare de scădere a cuprului seric la pacienții copii și adulți cu sindrom nefrotic activ [6,7].

Nivelele de cupru se pot schimba dinamic în timpul fazei active a bolii. Nivele scăzute de cupru, așa cum au fost raportate anterior, pot avea loc în faza precoce a bolii, din cauza pierderii de ceruloplasmă cu urina. Nivelele plasmatice crescute ar putea reflecta stresul oxidativ, deoarece cuprul joacă un rol decisiv în producerea de SRO și provoacă oxidarea hidrocchinonei la benzochinonă citotoxică [5]. Conform datelor acestor autori, cuprul a scăzut ulterior, în mod semnificativ în remisiune și la cei cu remisiune pe termen lung. Mai mult ca atât, s-a observat că dialdehida malonică (MDA) și cuprul au arătat o scădere semnificativă în remisiune comparativ cu faza activă, indicând reducerea stresului oxidativ [6].

O altă cauză a hipo-Zn-emiei stabilită în cercetările noastre s-ar putea datora pierderilor de acest microelement pe cale urinară. Mai multe studii au arătat pierderi crescute urinare de Zn în GN. Potrivit lui Shah KN et al., aceste pierderi de Zn au loc chiar și în absența proteinuriei, ceea ce înseamnă că modificările secreției tubulare renale sau ale reabsorbției pot contribui la creșterea pierderilor de Zn [8]. După cum se știe, 90% din cuprul seric este legat de ceruloplasmă (sursă majoră de proteine de legare a Cu) și 10% – cu albumină. Ito S et al. au sugerat că în sindromul nefrotic hipocupremia a fost consecința pierderii ceruloplasminei cu urină [3]. Concentrația scăzută a Zn plasmatic la pacienții cu SN poate fi, eventual, cauzată de aportul alimentar restricționat. Recent, s-a observat că suplimentarea cu Zn în monoterapie sau cu combinația de seleniu și zinc la șobolani diabetici a îmbunătățit statusul antioxidant și a redus peroxidarea lipidelor, atât în ficat, cât și în țesuturile renale [11]. Mai mult, s-a observat că suplimentarea cu Zn reduce numărul de recidive în SN la copii [1,9]. Astfel, determinarea

conținutului de Zn și de Cu seric poate fi folosită pentru monitorizarea procesului patologic renal la copii în diferite variante ale GN și pentru controlul eficacității tratamentului aplicat.

Concluzii:

1. Nivelul zincului seric s-a redus în toate grupurile de pacienți cu glomerulonefrită în perioada de acutizare, pe când nivelul cuprului în aceeași perioadă a crescut în toate grupurile, comparativ cu grupul de control. Cea mai pronunțată reducere a Zn seric s-a determinat în SNSR perioada de acutizare, cu o creștere mai pronunțată a Cu seric în SNSR perioada de acutizare.

2. Cauzele hipo-Zn-emiei au fost hipoproteinemia și creșterile pierderii de proteine urinare timp de 24 h.

Bibliografie

- 1. Arun S, Bhatnagar S, Menon S et al.** Efficacy of zinc supplements in reducing relapses in steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1583-6.
- 2. Dwivedi J, Sarkar PD.** Study of oxidative stress, homocysteine, copper & zinc in nephrotic syndrome: Therapy with antioxidant, minerals and B-complex vitamins. *J Biochem Tech* 2009;4:104-7.
- 3. Ito S, Fujita H, Narita T et al.** Urinary copper excretion in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Nephron* 2001;88:307-12.
- 4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group.** KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney* .2012, Int.Suppl 2:139-274.
- 5. Li Y, Trush MA.** Oxidation of hydroquinone by copper chemical mechanism and biological effects. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300:346-355.
- 6. Mishra OP, Gupta AK, Prasad R et al.** Antioxidant status of children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):251-6.
- 7. Mumtaz A, Anees M, Fatima S et al.** Serum Zinc and Copper levels in nephrotic syndrome patients. *Pak J Med Sci* 2011;27(5):1173-1176.
- 8. Shah KN, Yan AC.** Acquired zinc deficiency acrodermatitis associated with nephrotic syndrome. *Pediatr Dermatol* 2008;25:56-9.
- 9. Sherali AR, Moorani KN, Chishty SH et al.** Zinc supplement in reduction of relapses in children with steroid sensitive nephrotic syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2014;24(2):110-3.
- 10. Tulpar S, Gunduz Z, Sahin U et al.** Trace elements in children suffering from idiopathic nephrotic syndrome. *Eurasian J med.* 2014;46 (3):187-91.
- 11. Ukperoro JU, Offiah N, Idris T, Awogoke D.** Antioxidant effect of zinc, selenium and their combination on the liver and kidney of alloxan-induced diabetes in rats. *Mediterr J Nutr Metab.* 2010;3:25-30.

Angela Ciuntu
**PRODUȘII FINALI DE GLICARE AVANSATĂ ÎN EVOLUȚIA CLINICĂ
A GLOMERULONEFRITEI LA COPII**

*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie
(director – dr. hab. medicină, prof. univ. Ninel Revenco)
IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)*

SUMMARY

**THE END PRODUCTS OF ADVANCED GLYCATION IN CLINICAL EVOLUTION
OF GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN**

We studied the concentration of advanced glycation end products of AGEs in the blood of 80 children with primary glomerulonephritis (GN) with various clinical stages of the disease. In children with various forms of GN in the acute phase of the disease are registered a significant increase in the blood concentration of AGEs.

In the acute phase of clinical manifestations in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (NS), the level of AGEs trustworthily increases by 2.3 times, and in steroid-resistant (NR) by 1.6 times as compared to the control group.

In remission the level of AGEs decreases in comparison with the initial level, and does not differ from it in the control group.

Determination of AGEs in the blood concentration can be used to monitor the activity of the disease process in children with various variants GN, as well as to monitor the effectiveness of the therapeutic interventions.

РЕЗЮМЕ

**КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛУБОКОГО ГЛИКИРОВАНИЯ
В КЛИНИЧЕСКОЙ ЭВОЛЮЦИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

Была изучена концентрация конечных продуктов глубокого гликирования AGEs, в крови у 80 детей с первичным гломерулонефритом (ГН) в различные клинические стадии развития заболевания. У детей с различными формами ГН в острой фазе заболевания зарегистрировано значительное повышение концентрации AGEs в крови.

В острой фазе клинических проявлений у больных с стероид-чувствительным нефротическим синдромом (СЧНС) уровень AGEs достоверно повышается в 2,3 раза, а при стероид-резистентном (СРНС) в 1,6 раза по сравнению с группой контроля. В период ремиссии уровень AGEs снижается по сравнению с исходным уровнем, и практически не отличается от такового в контрольной группе.

Определение концентрации AGEs в крови может быть использовано для мониторинга активности патологического процесса у детей с различными вариантами ГН, а также для контроля эффективности проведенных лечебных мероприятий.

Produșii finali de glicare avansată (AGEs) constituie un grup eterogen de compuși ce sunt generați în urma unor reacții de glicare secvențială non - enzimatică a glucidelor cu grupările aminice-libere ale proteinelor, peptidelor sau aminoacizilor. În prezent, s-a stabilit că AGEs se pot forma prin multe alte căi, inclusiv oxidarea glucidelor, lipidelor și aminoacizilor cu generarea de aldehide reactive care se leagă covalent cu proteinele [3].

O altă cale de generare a aldehydelor reactive importante în formarea AGEs implică mieloperoxidaza și NADPH-oxidaza secretate de fagocitele activate și neutrofilele, monocitele care aderă la locul inflamației. Mai mult decât atât, se sugerează că oxidanții derivați

din aceste celule ar putea fi mai importanți, decât glucoza, pentru formarea AGEs la site-urile de inflamație [3].

AGEs sunt metabolizați și eliminați din organism de către rinichi. Deasemenea, AGEs sunt implicați în patogenia nefropatiei diabetice și a complicațiilor bolii cronice renale (BCR) terminale [7]. AGEs se acumulează în zona mezangială și peretele capilar glomerular în caz de nefropatie diabetică, fapt confirmat prin studii imunohistochemice ale țesutului renal. Intensitatea de imunocolorare a AGEs este mai mare în zonele de scleroză glomerulară extinsă, ceea ce este caracteristic nefropatiei diabetice avansate [12,15].

AGEs participă în procesele de inflamație și sinteza a fibronectinei, lamininei și collagenului de tip IV

în rinichi, intensifică scleroza glomerulară, fibroza și hipertrofia renală [4].

De asemenea, AGEs au fost depistați în glomeruli, în afectarea renală non - diabetică (glomeruloscleroză focal-segmentară, nefroscleroză hipertensivă și nefrită lupică), însă rolul AGEs în progresia bolii nu a fost, totuși, stabilit definitiv [4,6].

Pentozidina, un carbohidrat derivat din AGEs, înregistrează valori crescute considerabil la pacienții cu uremie. Acest compus nu are activități biologice, dar este foarte corelat cu nivelul precursorilor compușilor carbonil, și din acest motiv este considerat un marker sigur pentru AGEs.

Modificările proteinelor în caz de uremie nu se limitează la AGE, deoarece produșii finali de lipoxidare avansată sunt, de asemenea, depistați în componentele proteinelor plasmatice la bolnavii cu uremie. Acumularea acestor compuși nu pare a fi dependent doar de declinul funcției renale. Precursorii carbonil AGEs și produșii finali de lipoxidare avansată sunt semnificativ crescuți la pacienții cu uremie. Pe această bază, a fost formulată teoria „stresului carbonil”, conform căreia oxidarea crescută a glucidelor și lipidelor și/sau detoxifierea inadecvată a compușilor carbonil poate contribui la apariția complicațiilor pe termen lung ale bolii renale în stadiul terminal, cum ar fi amiloidoza de dializă și bolile cardiovasculare. AGEs, care sunt compuși proinflamatori și prooxidanți se acumulează la pacienții cu BCR și pot juca un rol important în prevalența crescută a disfuncției endoteliale și a bolilor cardiovasculare ulterioare [1].

În literatura de specialitate nu există informații privind modificările conținutului de AGEs în diferite variante clinico - evolutive ale glomerulonefritei (GN) la copil.

Scopul studiului constă în evaluarea concentrației AGEs în serul sangvin la copiii cu glomerulonefrită la etapele clinico-evolutive ale bolii.

Material și metode: Cercetările s-au efectuat la IMSP Institutul Mamei și Copilului (IM și C) și în Laboratorul Biochimie al IP USMF „Nicolae Testemițanu” pe baza probelor biologice colectate conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr.55). Studiul a inclus 80 de copii cu glomerulonefrită primară, inclusiv 20 copii cu sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) și 15 copii cu sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR), 25 de copii cu glomerulonefrită acută (GNA) sindrom nefritic și 20 copii cu glomerulonefrită cronică (GNC) formă nefrotică. Grupul de control l-au constituit 20 copii practic sănătoși.

Diagnosticul GN a fost bazat pe criteriile clinico-paraclinice și pe explorări biochimice special selectate. Sindromul nefrotic (SN) a fost diagnosticat în prezența edemelor, proteinuriei masive (>40 mg/m²/h

sau raportul proteină/creatinină urinară $>2,0$ mg/mg) și a hipoalbuminemiei ($<2,5$ mg/dl) [9].

Sindromul nefrotic steroid-sensibil (SNSS) a fost dominat de normalizarea analizei de urină în decursul a 4 săptămâni, mai rar 8 săptămâni după administrarea glucocorticoizilor și instalarea remisiunii complete [9].

Sindromul nefrotic steroid-rezistent (SNSR) a fost dominat în cazul menținerii proteinuriei până la nivelul < 3 g/dl pe parcursul a 6-8 săptămâni de tratament cu prednisolon în doză de 2 mg/kg/24h și efectuarea ulterioară a pulsterapieii cu prednisolon în doză de 20-30 mg/kg/24h N 3 (dar nu mai mult de 1 g pe parcursul unei cure) [9].

Remisiune completă s-a constatat în cazul rezoluției edemelor, normalizării albuminei serice până la 3,5 g/dl și reducerii proteinuriei cu <4 mg/m²/oră (100 mg/m²/24 h) în 3 analize de urină consecutive.

Recăderea (recidiva) a fost definită ca o recurență a proteinuriei masive (>40 mg/m²/h sau raportul proteină/creatinină urinară $> 2,0$ mg/mg sau albuminurie $\geq 2+$ pe parcursul a 3 zile consecutive; de regulă cu recurența edemelor [9].

Determinarea concentrației AGEs în serul sangvin s-a efectuat conform procedurii descris de Makita Z, Bucala R, Rayfield E.J. et al.[11].

Pentru aprecierea diferenței semnificative dintre indicii studiați ai loturilor comparate au fost utilizate metode statistice cu aprecierea mărimii aritmetice medii [X], devierii medii pătrate, erorii medii a mărimii aritmetice medii [$\pm m$]. De asemenea, s-a utilizat testul statistic nonparametric „U Mann-Whitney” și pragul de semnificație $p<0,05$ (StatsDirect statistical software, version 1.9.5, 2001).

Rezultate: Rezultatele de evaluare a concentrației AGEs în serul sangvin la copiii cu diferite forme de glomerulonefrită în perioada de acutizare și remisiune sunt reflectate în tabelul 1.

Conform datelor tabelului 1, concentrația AGEs în serul sangvin a crescut în toate variantele clinice ale GN. În grupul GNA sindrom nefrotic SS perioada de debut, concentrația AGEs în serul sangvin a sporit de 2,3 ori, pe când în sindromul nefrotic SR s-a majorat de 1,6 ori, comparativ cu grupul de control. În grupul GNC forma nefrotică, concentrația AGEs în serul sangvin a crescut de 2 ori față de valorile înregistrate în grupul de control. În perioada de remisie concentrația AGEs în serul sanguin se reduce, dar nu atinge valorile grupului de control.

Discuții:

În acest studiu am obținut niveluri semnificativ crescute ale AGEs în serul sangvin în toate variantele clinice ale GNA și GNC în perioada de acutizare. Conform unor date recente, progresia maladiilor renale prin întârzierea turnover-ului proteinelor și accelerarea stresului oxidative conduc spre formarea și acumularea de AGEs [13]. Această majorare

Concentrația AGEs în serul sangvin la pacienții cu glomerulonefrită

n/o	Grupurile de pacienți	AGEs, unități convenționale	
		acutizare	remisiune
1	Control n=20	183,43±15,61	
2	GNA sindrom nefritic n=25	338,16±21,58***	147,45±10,19 p ₁ <0,001
3	GNA sindrom nefrotic SS n=20	414,89±41,73***	202,44±8,05 p ₁ <0,01
4	GNA sindrom nefrotic SR n=15	299,55±22,22***	-
5	GNC forma nefrotică n=20	374,80±83,63*	223,96±21,22

Notă: diferență statistic semnificativă în raport cu valorile grupului de control: *p<0,05; **P<0,01; ***P<0,001.
p₁-autenticitatea în comparație cu indicele respectiv înregistrat la etapa de acutizare.

a AGE se datorează nu numai proceselor de glicare neenzimatică a proteinelor, dar și exacerbării stresului oxidativ care se produce în diferite variante ale GN la copii.

AGEs sunt asociați cu modificări renale structurale, ce duc spre progresia BCR concomitent cu creșterea concentrației de AGEs [4]. În diabet s-a constatat o corelație patogenică dintre formarea și depozitarea AGEs și nefropatie. Receptorul pentru AGEs (receptor for advanced glycation end-products-RAGE) stă la baza dezvoltării glomerulosclerozei și contribuie la activarea podocitelor în dinamica nefropatiei diabetice. Practic toate structurile renale sunt susceptibile spre acumularea de AGEs, inclusiv membrana bazală, celulele mezangiale, endoteliale, podocitele și tubii renali [16].

Datorită circulației extracelulare și interacțiunii cu receptorii RAGE și alte proteine de transport AGEs contribuie la modificările celulelor renale [5,14].

AGEs modifică direct integritatea structurilor tisulare, prin cross-linking excesiv cu moleculele matricei extracelulare (MEC), cum ar fi colagenul prin distrugerea interconexiunilor celulare ale MEC. Rinichii joacă un rol important în clearance-ul și metabolismul AGEs, iar concentrațiile serice crescute ale acestora în BCR se datorează parțial intensificării stresului oxidativ și carbonilic [8,10,13].

AGEs produc injurii celulare printr-o cascadă de evenimente receptor-dependente și non-dependente care include generarea intracelulară de specii reactive de oxigen (SRO) și un process prin care AGEs și SRO își sporesc reciproc producția.

Concluzii:

1. Concentrația produșilor finali de glicare avansată - AGEs în serul sangvin a crescut în toate variantele clinice ale glomerulonefritei (GN) în perioada de acutizare. Cea mai pronunțată creștere a AGEs s-a determinat în SNSS. În perioada de remisiune valorile serice ale AGEs tind să se normalizeze în toate variantele GN.

2. Determinarea conținutului de AGEs în serul sangvin poate fi folosită pentru monitorizarea procesului patologic la copiii cu diferite variante clinice ale GN și, de asemenea, pentru controlul eficacității tratamentului aplicat.

Bibliografie

1. **Agalou S, Ahmed N, Babaei-Jadidi R et al.** Profound mishandling of protein glycation degradation products in uremia and dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1471-85.

2. **Alderson NL, Chachich ME, Frizzell N et al.** Effect of antioxidants and ACE inhibition on chemical modification of proteins and progression of nephropathy in the streptozocin diabetic rat. *Diabetologia.* 2004, 47: 1385-1395.

3. **Anderson MM, Heinecke JM.** Production of N epsilon-(carboxymethyl) lysine is impaired in mice deficient in NADPH oxidase. A role of phagocyte-derived oxidants in the formation of advanced glycation end products during inflammation. *Diabetes.* 2003,52: 2137-2143.

4. **Bohlender JM, Franke S, Stein G et al.** Advanced glycation end products and the kidney. *Am J Renal Physiol.* 2005;289:F645-F659.

5. **Busch M, Franke S, Rüster C et al.** Advanced glycation end-products and the kidney. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40(8):742-55.

6. **D'Agati V, Yan SF, Ramasamy R et al.** RAGE, glomerulosclerosis and proteinuria: Roles in podocytes and endothelial cells. *Trends Endocrinol Metab.* 2010,21: 5-56.

7. **Goh SY, Cooper ME.** Clinical review: the role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1143-1152.

8. **Gugliucci A, Menini T.** The axis AGE-RAGE-soluble RAGE and oxidative stress in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol.* 2014;824:191-208.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for Glomerulonephritis. *Kidney*. 2012, Int.Suppl 2:139–274.

10. Linden E, Cai W, He JC et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic kidney disease results from advanced glycation end products (AGE)-mediated inhibition of endothelial nitric oxide synthase through RAGE activation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:691–698.

11. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ et al. Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet*. 1994;343:1519-1522.

12. Meerwaldt R, Zeebregts CJ, Navis G et al. Accumulation of advanced glycation end products and chronic complications in ESRD treated by dialysis. *J*

Kidney Dis. 2009;53(1):138-50.

13. Noordzij MJ, Lefrandt JD, Smit AJ. Advanced glycation end products in renal failure: an overview. *J Ren Care*. 2008;34(4):207-12.

14. Sarkany Z, Ikonen TP, Ferreira-da-Silva F et al. Solution structure of the soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem*. 2011;286:37525–37534

15. Yamagishi S, Matsui T. Advanced glycation end products, oxidative stress and diabetic nephropathy. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3:101–8.

16. Yamagishi S, Maeda S, Matsui T et al. Role of advanced glycation end products (AGEs) and oxidative stress in vascular complications in diabetes. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1820(5):663-71.

REVIUL LITERATURII



© Cornelia Lazăr, Olga Tagadiuc, Svetlana Protopop, Ana Mișina, Valeriana Pantea

Cornelia Lazăr¹, Olga Tagadiuc¹, Svetlana Protopop¹, Ana Mișina², Valeriana Pantea³

ASPECTE ALE METABOLISMULUI ÎN ȚESUTUL OVARIAN

¹ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de biochimie și biochimie clinică,

² IMSP Institutul Mamei și Copilului, Secția de ginecologie chirurgicală

³ Laboratorul Biochimie, USMF „Nicolae Testemițanu”

SUMMARY

ASPECTS OF OVARIAN TISSUE METABOLISM.

Ovarian pathology is diverse and frequent, so this organ metabolism research has become a priority for the scientists of the last decades. Many studies have focused on elucidating the metabolic activity of oocytes and cells surrounding them. There is a dependence for converting substrates, obtaining energy, growth and development.

РЕЗЮМЕ

АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЗМА ТКАНИ ЯИЧНИКОВ.

Патология яичников разнообразна и часто, поэтому исследование их метаболизма стало приоритетной задачей для учёных последних десятилетий. Многие исследования были сосредоточены на выяснении метаболическую активность ооцитов и клеток, окружающих их, и, таким образом, была обнаружена зависимость клеток для превращения субстратов, получение энергии, роста и развития.

Introducere. Studii *in vivo* și *in vitro* au relevat diferite căi metabolice ce au loc la nivelul ovarelor și diverse substraturi cu potențial energetic utilizate de ovocite, ceea ce reprezintă cheia potențialului înalt de

dezvoltare [1]. Metabolismul ovocitelor și foliculilor mamiferelor a fost studiat mai ales în foliculii antrali și în ovocitele mature. Despre metabolism cu referire la stadiile inițiale ale foliculogenezei sunt puține date.

Totuși, informațiile de care dispunem la moment ne indică faptul că profilul metabolic se modifică dinamic pe măsura dezvoltării foliculilor. Astfel, acizii grași ar putea susține dezvoltarea ovocitului [1, 2], iar metabolismul glucidelor și al aminoacizilor de la nivelul ovarelor indică faptul că o cooperare metabolică între ovocit și celulele de sprijin stă la baza metabolismului complex de la acest nivel [3].

Aspecte ale metabolismului lipidelor

Lipidele sunt molecule hidrofobe sau amfipatice cu diverse roluri biologice, fiind o sursă bogată de energie [1, 2], mediatori ai semnalizării celulare și baza membranelor plasmatice și a organitelor. Acizii grași intră în componența lipidelor membranare, reprezintă precursori pentru sinteza prostaglandinelor și au funcție de ancorare a proteinelor la membranele celulare. Acizii grași sunt, de asemenea, stocați intracelular ca triacilgliceroli în picături de lipide, fiind o sursă importantă de energie. La necesitate, trigliceridele sunt scindate de către lipazele prezente atât în ovocite, cât și în celulele cumulus, iar acizii grași rezultați în procesul de lipoliză sunt ulterior incluși în procesul de beta-oxidare. În complexe cumulus-ovocit (COCs), beta-oxidarea este indusă de hormonul luteinizant (LH) [2].

Acizii grași sunt de câteva ori mai bogați în energie decât glucoza. Generarea de ATP din lipide are loc în mitocondrii prin beta-oxidarea acizilor grași, etapa limitantă a procesului fiind catalizată de carnitin-palmitoil transferaza 1B (CPT1B) [1, 3], proces ce necesită carnitină. CPT1B atașează carnitina la acidul gras, ceea ce permite intrarea acestuia în matricea mitocondrială. Activitatea CPT1B este reglată la nivelul expresiei ARNm și prin inhibiție alosterică. În matricea mitocondrială carnitina este înlăturată

de carnitin-palmitoil transferaza 2 (CPT2), iar acidul gras intră în procesul de beta-oxidare, producând multiple molecule de acetyl-coenzima A (CoA). Oxidarea ulterioară a acetyl-CoA în ciclul acizilor tricarboxilici (TCA) generează o cantitate semnificativă de ATP (fig. 1). Astfel, carnitina este un cofactor important pentru dezvoltarea ovocitelor, iar acizii grași sunt o sursă esențială de energie pentru acestea [1]. În același timp, se menționează că efectul benefic al L-carnitinei poate fi datorat și acțiunii sale antiapoptotice și antioxidante (cu o creștere concomitentă intracelulară de glutatation în ovocite) [3].

Mai multe studii au demonstrat prezența incluziunilor de lipide citoplasmatică în mitocondrii, reticulul endoplasmatic pe parcursul maturizării ovocitelor. Asocierea mitocondriilor cu picături de lipide indică faptul că acizii grași servesc drept sursă energetică pentru oxidarea mitocondrială [4, 5]. Dovadă că lipidele sunt utilizate în procesul de maturizare a ovocitelor servesc studiile pe ovocite porcine [6, 7] și bovine [8, 9] în care s-a determinat că, pe parcursul maturării, scade conținutul de trigliceride de la nivelul acestora [6, 7, 8, 9]. Astfel, în figura 2 este arătat cum sunt mobilizați și catabolizați acizii grași în complexe cumulus-ovocit:

(1) Acizii grași liberi în lichidul folicular sunt legați de albumină [2, 10] și probabil pătrund în celule prin intermediul transportatorilor de acizi grași sau difuzează direct prin dublul strat de lipide [2].

(2) Mobilizarea triacilglicerolilor din lipoproteinele fluidului folicular poate avea loc prin acțiunea lipoproteinlipazei extracelulare ce eliberează acizii grași, care ulterior sunt disponibili pentru a fi preluați de celulă [2].

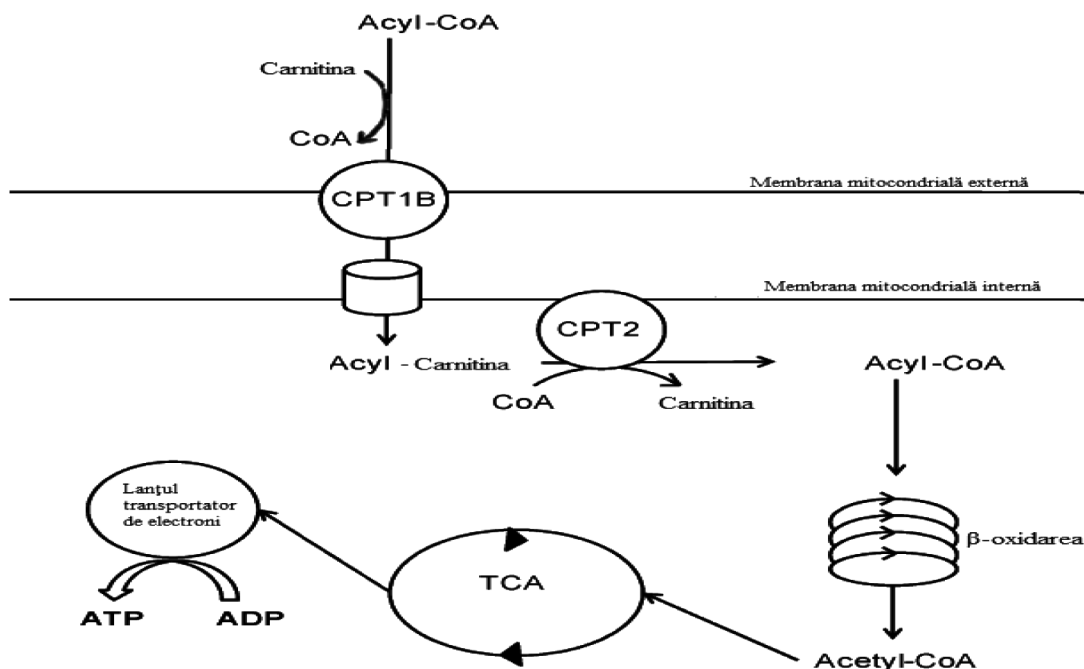


Fig.1. Reprezentarea schematică a procesului de beta-oxidare conform Dunning K.R. et al., 2010 [1].

(3) Triacilglicerolii intracelulari sunt stocați în picături de lipide, înconjurați de proteine, inclusiv proteina perilipin-2 în ovocite, care reglează dimensiunea picăturii de lipide și restricționează accesul lipazelor intracelulare spre miezul neutru sau susțin activitatea lipolitică în condiții metabolice sau hormonale adecvate [2, 11]. La activare, proteinele din picăturile de lipide facilitează hidroliza triacilglicerolilor mediată de lipază și eliberarea de acizi grași [2].

(4) Acizii grași intracelulari generați fie prin transport sau lipoliză sunt apoi disponibili pentru metabolism prin β -oxidare în mitocondrii [2].

Produsele transcripției genelor implicate în procesul de β -oxidare (acil-CoA sintetaze, acil-CoA dehidrogenaze și enoil-CoA hidratate) au fost detectate în ovocitele umane și celulele cumulus [12]. Generarea de ATP în ovocitele mamiferelor se bazează aproape exclusiv pe utilizarea acizilor grași și a piruvatului [13].

Tehnici PCR și hibridizarea *in situ* au arătat că 7 produse ale transcripției ce codifică enzime implicate în biosinteza colesterolului *Mvk*, *Pmvk*, *Fdps*, *Sqle*, *Cyp51*, *Sc4mol* și *Ebp* sunt intens exprimate în celulele cumulus, dar nu și în ovocite, sugerând faptul că în ovocitele șoarecilor lipsește sistemul enzimatic necesar pentru sinteza colesterolului. De asemenea, ovocitele sunt, probabil, incapabile de a prelua colesterol din micromediul lor deoarece receptorii pentru HDL-colesterol și LDL-colesterol nu sunt exprimați de către ovocitele de șoarece [14, 15]. Astfel, celulele cumulus sunt surse de colesterol pentru ovocite [16].

Aspecte ale metabolismului carbohidraților

Glucosa este un metabolit important pentru COC și este metabolizată prin glicoliză, calea pentozofosfat (PPP), biosinteza de hexozamine (HBP) și calea poli-ol. Pe parcursul maturării ovocitului o mare parte din glucosa se metabolizează în celulele cumulus pe calea glicolitică pentru a furniza substraturi, cum ar fi piruvatul, pentru producerea de energie în ovocit (figura 3). Celulele cumulus oferă ovocitului nutrienți care facilitează maturarea, în special cea nucleară [17].

Ca rezultat al glicolizei se obține piruvat, care mai departe poate fi metabolizat prin TCA, urmat de fosforilarea oxidativă și producerea de ATP. Calea pentozofosfat produce NADPH pentru reducerea glutationului. Fosforibozil pirofosfatul (PRPP) este, de asemenea, produs în calea pentozofosfat și este un substrat pentru sinteza *de novo* a purinei, importantă pentru reglarea meiozei în ovocit. Produsele căii poli-ol includ fructoza și sorbitolul. Calea poli-ol este implicată în diferențierea țesutului ovarian și remodelare în timpul ciclului menstrual. Calea HBP este importantă prin producerea de substraturi pentru matricea extracelulară, pentru extinderea cumulus și O-glicozilare [17].

În timp ce ovocitele aflate în creștere utilizează preferențial piruvatul, compartimentul somatic al foli-culilor ovarieni este mult mai glicolitic [3, 17]. Astfel, piruvatul este principalul substrat energetic utilizat de către ovocitele în curs de maturizare, iar celulele foli-culare pot suplini necesitățile energetice ale ovocitelor prin metabolismul altor substraturi [17, 18]. S-a

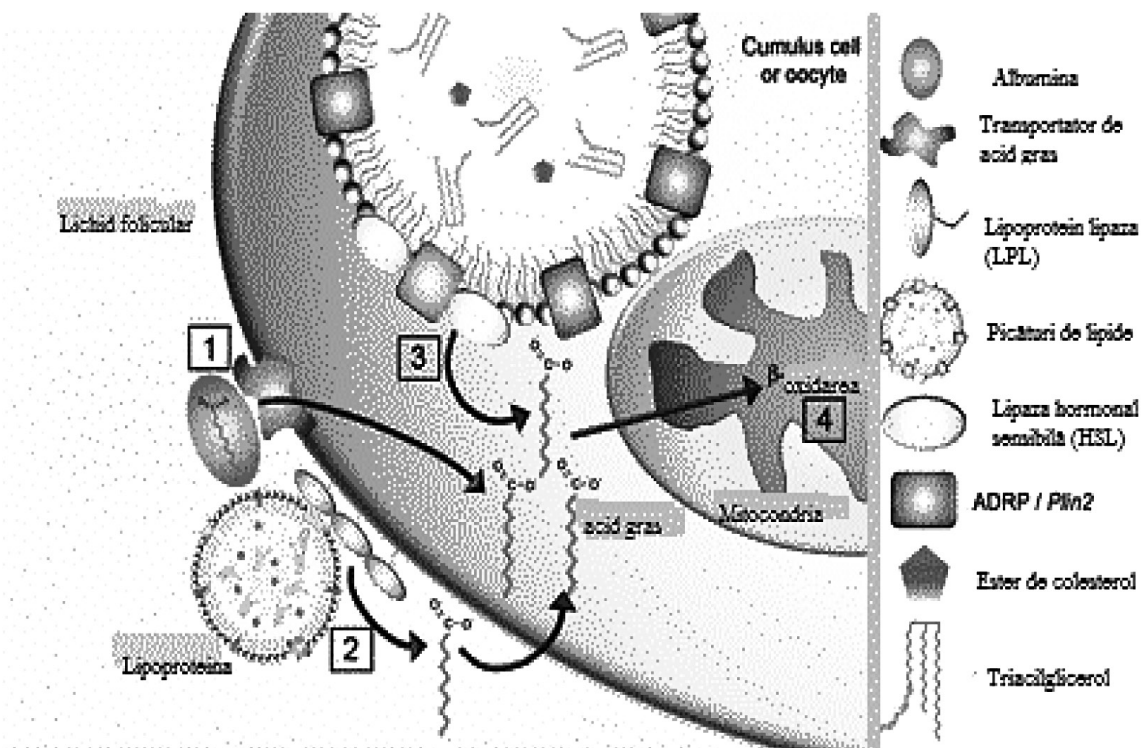


Fig.2. Schema mecanismului propus de mobilizare și catabolism al acizilor grași liberi din complexul cumulus-ovocit conform Dunning K.R., et al., 2014 [2].

arătat că și celulele germinale primordiale preferențial oxidează piruvatul față de glucoză [19], indicând existența procesului de oxidare aerobă în aceste celule. În stadiile inițiale de dezvoltare ale ovocitelor, studiinduse metabolismul energetic, s-a stabilit că glucoza și lactatul nu sunt utilizate atât de eficient precum piruvatul, nu a fost detectată oxidarea glucozei, dar a fost observată oxidarea piruvatului [20].

Necesitățile energetice ale ovocitelor în creștere par să fie reflectate de sporirea consumului de piruvat și oxigen [21], glucoza reprezentând un substrat energetic minor [22]. Acesta se modifică odată cu formarea foliculilor antrali, care sunt predominant glicolitici. Modificarea activității metabolice a ovocitului ar putea fi legată de disponibilitatea scăzută de oxigen, inițierea sintezei de estrogeni și creșterea necesităților energetice [23, 24].

Stadiul final al foliculogenezei *in vivo* este marcat de creșterea preovulatorie a gonadotropinelor. *In vitro*, gonadotropinele determină o asimilare crescută de glucoză de către foliculi [23, 25, 26].

Metabolismul glucozei este, de asemenea, influențat de către insulină și factorii de creștere ovarieni [17, 27]. Ovulul are o capacitate scăzută de absorbție a glucozei, în ciuda expresiei înalte a transportatorilor facilitatori de glucoză 1, 3 și 8 (SLC_{2A}₁, SLC_{2A}₃ și SLC_{2A}₈) în ovocite [17, 28]. Spre deosebire de acestea, celulele cumulus exprimă un transportator suplimentar de glucoză, 4 (SLC_{2A}₄) [17, 25, 29, 30], care are o afinitate înaltă pentru glucoză (Km~2-5 mM)

și este un transportator insulino-sensibil, astfel încât rata de transport a glucozei în celule prin intermediul SLC_{2A}₄ tinde să se bazeze mai mult pe insulină și pe nivelul de insulin-like growth factori decât pe concentrația de glucoză [17].

În afară de glicoliză se sugerează că glucoza este metabolizată și prin intermediul căii pentozofosfat [31]. Această idee este susținută de activitatea relativ înaltă a enzimei glucozo-6-fosfat dehidrogenaza, comparativ cu activitatea enzimei glicolitice fosfofructokinaza (enzimă care este supusă reglării și limitează procesul de glicoliză), în ovocitele de bovine pe parcursul maturizării *in vitro* [32].

Enzimele necesare pentru metabolismul galactozei au fost detectate în țesutul ovarian. În mod normal reacțiile decurg în direcția formării UDP-galactozei și a glucozo-1-fosfatului. Ulterior, UDP-galactoză, sub acțiunea epimerazei, este convertită în UDP-glucoză. Atât UDP-glucoza, cât și UDP-galactoză sunt importante pentru sinteza de glicoproteine și glicolipide. O reacție accesorie importantă mediată de către UDP-glucozo-pirofosforilază duce la formarea UDP-glucozei din UTP și glucoză-1-fosfat. Dintre toate enzimele implicate în metabolismul galactozei, activitatea UDP-glucozo-pirofosforilazei este cea mai înaltă, sugerând ideea că producerea pe această cale a UDP-glucozei poate fi importantă în țesutul ovarian normal, probabil având un rol considerabil în suportul celulelor germinale, maturarea foliculilor și/sau steroidogeneza. S-a stabilit că concentrația de

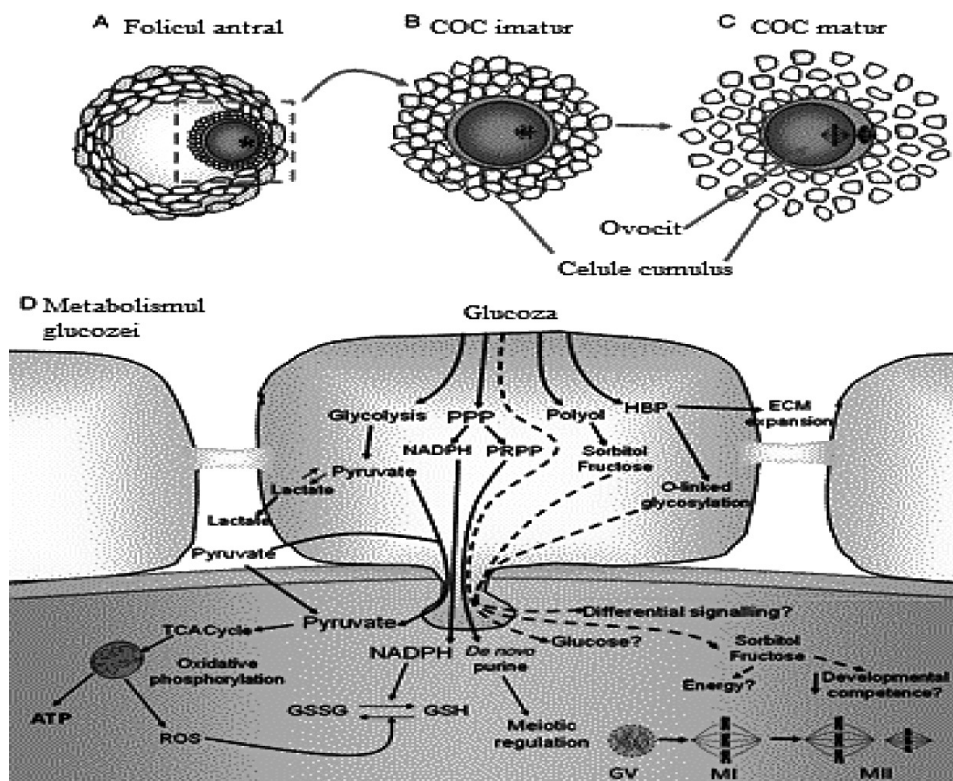


Fig.3. Metabolismul glucozei în foliculi conform Sutton-McDowall M.L. et al., 2010 [17].

UDP-glucoză și UDP-galactoză sunt mult mai mari în ovare, comparativ cu testiculele nongalactozemicilor, fapt ce indică o sinteză activă de glicoproteine, glicolipide și de alte macromoleculi ce conțin galactoză [33].

Aspecte ale metabolismului aminoacizilor

Metabolismul aminoacizilor în foliculi și ovocite este cercetat insuficient [34, 35]. Mai multe studii ce investighează aceste aspecte sunt axate prioritar pe observarea dezvoltării embrionilor [36, 37].

Ovocitele în creștere se caracterizează printr-o activitate înaltă a sintezei de ARN și proteine [38]. Celulele cumulus, de asemenea, prezintă o activitate crescută a enzimelor implicate în metabolismul aminoacizilor, cum ar fi aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), malat dehidrogenaza. Primul pas în catabolismul aminoacizilor constă în eliminarea azotului din poziția alfa prin reacția de transaminare, după care scheletul de carbon rezultat este degradat pentru a se obține energie. Deoarece reacțiile catalizate de transaminaze sunt reversibile, acestea pot fi implicate atât în catabolism, cât și în biosinteză [39]. La fel, reacțiile catalizate de ALT, AST și malat dehidrogenază produc substraturi pentru TCA, cum ar fi piruvat, oxaloacetat și malat [3, 39].

Aminoacizii sunt folosiți ca substraturi pentru sinteza proteinelor, nucleotidelor (glutamina, acidul asparagic, glicina), glutatiunii (acidul glutamic, cisteina, glicina), glicoproteinelor și a moleculelor de semnalizare, cum ar fi oxidul de azot (arginina). De asemenea, aminoacizii sunt folosiți ca substraturi energetice, ca reglatori ai pH-ului și osmolarității (glicina, alanina, glutamina etc.), chelatori ai metalelor grele (glicină), donatori de grupe metil (metionina) și în reacții anaplerotice (acidul aspartic, acidul glutamic, leucina, lizina, izoleucina etc.) [3].

Studii de măsurare a nivelului de aminoacizi în fluidul folicular și tractul reproductiv au furnizat informații valoroase despre substraturile disponibile. Ca exemplu, la nivelul tractului reproductiv, glutamina, glicina și alanina sunt în mod constant printre aminoacizii cu cele mai mari concentrații [40].

Cercetările orientate spre depistarea celor mai exprimate gene din celulele cumulus față de alte celule din foliculi au evidențiat Slc38a3. Este un transportator de aminoacizi cuplat cu sodiul, având preferință pentru L-glutamat, L-histidină și L-alanină. Expresia Slc38a3 ARNm a fost stimulată de către ovocite prin intermediul factorilor paracrini [41]. Ovocitele mature sunt dependente de celulele cumulus în sensul captării aminoacizilor, pentru realizarea acestui scop fiind importante joncțiunile gap și factorii paracrini [41, 42]. Joncțiunile gap joacă un rol crucial în comunicarea bidirecțională dintre ovocite și celulele cumulus, permițând trecerea diferitor tipuri de molecule (spre exemplu, aminoacizi, piruvat) [16, 42]. Într-adevăr,

s-a arătat că expresia proteinelor Cx43 și Cx37 ale joncțiunilor gap în celulele granuloase și ovocite este foarte importantă în dezvoltarea ovocitelor și foliculilor [43, 44].

Studii funcționale anterioare, folosind captarea traserului radioactiv, au indicat prezența a 18 sisteme de transport pentru aminoacizi în ovocitele șoarecilor și embrioni [34, 35, 37], care vorbește despre capacitatea ovocitelor și a embrionilor de a utiliza aminoacizi din mediul extern [35]. Cercetări efectuate pe bovine au indicat că LH crește metabolismul oxidativ al glutaminei în ovocite și COCs [45], iar adaosul de glutamină în mediul de creștere pare să stimuleze maturarea nucleară a ovocitelor [46]. Într-adevăr, o parte din necesarul de ATP ar putea fi suplinit prin metabolizarea oxidativă a glutaminei și a glicinei cu includerea TCA [22, 45].

Concluzii

Metabolismul energetic în țesutul ovarian presupune o cooperare între celule, asigurându-se astfel buna funcționare a acestora. Totuși, sunt necesare cercetări ulterioare pentru evidențierea tuturor factorilor implicați în activitățile metabolice de la acest nivel.

Abrevieri

ALT – alanin aminotransferaza
ARN – acid ribonucleic
ARNm – acid ribonucleic mesager
AST – aspartat aminotransferaza
ATP – adenozin trifosfat
CoA – acetil-coenzima A
COCs – complexe cumulus-ovocit
CPT1B – carnitin-palmitoil transferaza 1B
CPT2 – carnitin-palmitoil transferaza 2
GSH – glutation redus
GSSG – glutation oxidat
HBP – biosinteză de hexozamine
HDL – lipoproteine cu densitate mare
LDL – lipoproteine cu densitate mică
LH – hormon luteinizant
MI – metafaza I
MII – metafaza II
MDH – malat dehidrogenază
NADPH – nicotinamid adenin dinucleotid fosfat
PPP – calea pentozofosfat
PRPP – fosforibozil pirofosfat
ROS – specii reactive de oxigen
TCA – ciclul acizilor tricarboxilici
UTP – uridin trifosfat
UDP – uridin difosfat

Referințe bibliografice

1. Dunning K. R., Cashman K., Russell D.L., Thompson J.G., Norman R.J., Robker R.L. Beta-Oxidation is Essential for Mouse Oocyte Developmental Competence and Early Embryo Development. *Biology of reproduction* 2010; 83: 909–918.

2. **Dunning K.R., Russell D.L., Robker R.L.** Lipids and oocyte developmental competence: the role of fatty acids and β -oxidation. *Reproduction* 2014; 148: R15–R27.
3. **Collado-Fernandez E., Picton H.M., Dumollard R.** Metabolism throughout follicle and oocyte development in mammals. *Int. J. Dev. Biol.* 2012; 56: 799–808.
4. **Nagano M., Katagiri S., Takahashi Y.** Atp content and maturational/developmental ability of bovine oocytes with various cytoplasmic morphologies. *Zygote* 2006; 14: 299–304.
5. **Sturmeijer R.G., O'toole P.J., Leese H.J.** Fluorescence resonance energy transfer analysis of mitochondrial: Lipid association in the porcine oocyte. *Reproduction* 2006; 132: 829–837.
6. **Alvarez G.M., Dalvit G.C., Cetica P.D.** Influence of the cumulus and gonadotropins on the metabolic profile of porcine cumulus–oocyte complexes during *in vitro* maturation. *Reproduction in Domestic Animals* 2012; 47: 856–864.
7. **Sturmeijer R.G., Leese H.J.** Energy metabolism in pig oocytes and early embryos. *Reproduction* 2003; 126: 197–204.
8. **Ferguson E.M., Leese H.J.** Triglyceride content of bovine oocytes and early embryos. *J Reprod Fertil* 1999; 116: 373–378.
9. **Kim J.Y., Kinoshita M., Ohnishi M., Fukui Y.** Lipid and fatty acid analysis of fresh and frozen–thawed immature and *in vitro* matured bovine oocytes. *Reproduction* 2001; 122: 131–138.
10. **Valecx S., Arias-Alvarez M., De Pauw I., Fievez V., Vlaeminck B., Franssen E., Bols P., Leroy J.** Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment: a descriptive cross-sectional study. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2014; 12:13.
11. **Yang X., Dunning K.R., Wu L.L., Hickey T.E., Norman R.J., Russell D.L., Liang X., Robker R.L.** Identification of perilipin-2 as a lipid droplet protein regulated in oocytes during maturation. *Reproduction, Fertility and Development* 2010; 22: 1262–1271.
12. **Montjean D.,Entezami F., Lichtblau I., Belloc S., Gurgan T.,Menezo Y.** Carnitine content in the follicular fluid and expression of the enzymes involved in β oxidation in oocytes and cumulus cells. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* 2012; 29: 1221–1225.
13. **Bradley J., Pope I., Masia F., Sanusi R., Langbein W., Swann K., Borri P.** Quantitative imaging of lipids in live mouse oocytes and early embryos using CARS microscopy. *Development* 2016 143: 2238–2247.
14. **Sato N., Kawamura K., Fukuda J., Honda Y., Sato T., Tanikawa H., Kodama H., Tanaka T.** Expression of LDL receptor and uptake of LDL in mouse preimplantation embryos. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202(1–2): 191–194.
15. **Trigatti B., Rayburn H., Vinals M., Braun A., Miettinen H., Penman M., Hertz M., Schrenzel M., Amigo L., Rigotti A., Krieger M.** Influence of the high density lipoprotein receptor SR-BI on reproductive and cardiovascular pathophysiology. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(16): 9322–9327.
16. **Su Y.-Q., Sugiura K., Eppig J.** Mouse oocyte control of granulosa cell development and function: paracrine regulation of cumulus cell metabolism, *Semin. Reprod. Med.* 2009; 27(1): 32–42.
17. **Sutton-McDowall M.L., Gilchrist R.B., Thompson J.G.** The pivotal role of glucose metabolism in determining oocyte developmental competence. *Reproduction* 2010; 139: 685–695.
18. **Biggers J. D., Whittingham D. G., Donahue R. P.** The pattern of energy metabolism in the mouse oocyte and zygote. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1967; 58(2): 560–567.
19. **Brinster R.L., Harstad H.** Energy metabolism in primordial germ cells of the mouse. *Exp Cell Res.* 1977; 109 (1): 111–117.
20. **Eppig J.J.** Analysis of mouse oogenesis *in vitro*. Oocyte isolation and the utilization of exogenous energy sources by growing oocytes. *J Exp Zool* 1976; 198: 375–382.
21. **Harris, S.E., Leese, H.J., Gosden, R.G., Picton, H.M.** Pyruvate and oxygen consumption throughout the growth and development of murine oocytes. *Molecular Reprod Dev* 2009; 76: 231–238.
22. **Rieger D., Loskutoff N.M.** Changes in the metabolism of glucose, pyruvate, glutamine and glycine during maturation of cattle oocytes *in vitro*. *J Reprod Fertil* 1994; 100: 257–262.
23. **Harris, S.E., Adriaens, I., Leese, H.J., Gosden, R.G., Picton, H.M.** Carbohydrate metabolism by murine ovarian follicles and oocytes grown *in vitro*. *Reproduction* 2007; 134: 415–424.
24. **Boland N.I., Humpherson P.G., Leese H.J., Gosden R.G.** The effect of glucose metabolism on murine follicle development and steroidogenesis *in vitro*. *Hum Reprod* 1994; 9: 617–623.
25. **Roberts R., Stark J., Iatropoulou A., Becker D.L., Franks S., Hardy K.** Energy substrate metabolism of mouse cumulus-oocyte complexes: Response to follicle-stimulating hormone is mediated by the phosphatidylinositol 3-kinase pathway and is associated with oocyte maturation. *Biol Reprod* 2004; 71: 199–209.
26. **Sutton-McDowall M.L., Gilchrist R.B., Thompson J.G.** Cumulus expansion and glucose utilisation by bovine cumulus-oocyte complexes during *in vitro* maturation: The influence of glucosamine and follicle-stimulating hormone. *Reproduction* 2004; 128: 313–319.
27. **Roy S.K., Terada D.M.** Activities of glucose metabolic enzymes in human preantral follicles: *In vitro* modulation by follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, epidermal growth factor, insulin-like growth factor i, and transforming growth factor b1. *Biol Reprod* 1999; 60: 763–768.

- 28. Augustin R., Pocar P., Navarrete-Santos A., Wrenzycki C., Gandolfi F., Niemann H., Fischer B.** Glucose transporter expression is developmentally regulated in *in vitro* derived bovine preimplantation embryos. *Molecular Reproduction and Development* 2001; 60: 370–376.
- 29. Williams S.A., Blache D., Martin G.B., Foot R., Blackberry M.A., Scaramuzzi R.J.** Effect of nutritional supplementation on quantities of glucose transporters 1 and 4 in sheep granulosa and theca cells. *Reproduction* 2001; 122: 947–956.
- 30. Nishimoto H., Matsutani R., Yamamoto S., Takahashi T., Hayashi K.G., Miyamoto A., Hamano S., Tetsuka M.** Gene expression of glucose transporter (GLUT) 1, 3 and 4 in bovine follicle and corpus luteum. *Journal of Endocrinology* 2006; 188: 111–119.
- 31. Downs S.M., Humpherson P.G., Leese H.J.** Meiotic induction in cumulus cell-enclosed mouse oocytes: involvement of the pentose phosphate pathway. *Biol Reprod* 1998; 58: 1084–1094.
- 32. Cetica P., Pintos L., Dalvit G., Beconi M.** Activity of key enzymes involved in glucose and triglyceride catabolism during bovine oocyte maturation *in vitro*. *Reproduction* 2002; 124: 675–681.
- 33. Xu Y.K., Ng W.G., Kaufman F.R., Lobo R.A., Donnell G.N.** Galactose Metabolism in Human Ovarian Tissue. *Pediatric Research* 1989; 25(2):151-155.
- 34. Pelland A., Corbett H.E., Baltz J.M.** Amino acid transport mechanisms in mouse oocytes during growth and meiotic maturation. *Biol. Reprod.* 2009; 81: 1041-1054.
- 35. Hemmings K.E., Leese H.J., Picton H.M.** Amino acid turnover by bovine oocytes provides an index of oocyte developmental competence *in vitro*. *Biol Reprod* 2012; 86: 165, 161-112.
- 36. Sturmey R.G., Brison D.R., Leese H.J.** Symposium: Innovative techniques in human embryo viability assessment. Assessing embryo viability by measurement of amino acid turnover. *Reprod Biomed Online* 2008; 17: 486-496.
- 37. Van Winkle L.J.** Amino acid transport regulation and early embryo development. *Biol Reprod* 2001; 64: 1-12.
- 38. Picton H., Briggs D., Gosden R.** The molecular basis of oocyte growth and development. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 27-37.
- 39. Cetica P., Pintos L., Dalvit G., Beconi M.** Involvement of enzymes of amino acid metabolism and tricarboxylic acid cycle in bovine oocyte maturation *in vitro*. *Reproduction* 2003; 126: 753-763.
- 40. Hugentobler S.A., Diskin M.G., Leese H.J., Humpherson P.G., Watson T., Sreenan J.M., Morris D.G.** Amino acids in oviduct and uterine fluid and blood plasma during the estrous cycle in the bovine. *Mol Reprod Dev* 2007; 74: 445-454.
- 41. Eppig J.J., Pendola F.L., Wigglesworth K., Pendola J.K.** Mouse oocytes regulate metabolic cooperativity between granulosa cells and oocytes: amino acid transport. *Biol Reprod* 2005; 73: 351- 357.
- 42. Sánchez F., Smitz J.** Molecular control of oogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2012; 1896–1912.
- 43. Gittens J.E., Kidder G.M.** Differential contributions of connexin37 and connexin43 to oogenesis revealed in chimeric reagggregated mouse ovaries. *J. Cell Sci.* 2005; 118: 5071–5078.
- 44. Gittens J.E., Barr K.J., Vanderhyden B.C., Kidder G.M.** Interplay between paracrine signaling and gap junctional communication in ovarian follicles. *J. Cell Sci.* 2005; 118: 113–122.
- 45. Zuelke K.A., Brackett B.G.** Increased glutamine metabolism in bovine cumulus cell-enclosed and denuded oocytes after *in vitro* maturation with luteinizing hormone. *Biol Reprod* 1993; 48: 815-820.
- 46. Bilodeau-Goeseels S.** Effects of culture media and energy sources on the inhibition of nuclear maturation in bovine oocytes. *Theriogenology* 2006; 66: 297-306.

Daniela Roșca
PROBLEMA DIABETULUI ZAHARAT ÎN SARCINĂ
 IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

Diabetul zaharat (DZ) este un grup de boli metabolice, caracterizate prin hiperglicemia cronică, provocată de defecte de secreție a insulinei, de rezistența celulelor periferice la acțiunea insulinei și/sau de ambele mecanisme. Hiperglicemia cronică stă la baza apariției unui spectru larg de complicații, care sunt însoțite de lezarea, disfuncția și insuficiența diferitelor organe, în special ochi, rinichi, nervi, inimă și vase sangvine[2,4].

Diabetul zaharat în populație are o creștere continuă, fiind considerat provocarea majoră de sănătate a secolului XXI. DZ este actualmente una din cele mai grave patologii extragenitale asociată sarcinii, care frecvent cauzează apariția complicațiilor materne și fetale, condiționate de influența hiperglicemiei necontrolate. În ultimul deceniu, se constată o creștere considerabilă a numărului de gravidități la femeile cu DZ[21], acest fenomen fiind condiționat în primul rând de creșterea pe plan mondial a numărului total de bolnavi cu DZ. Cele mai recente date statistice de pe site-ul oficial al Federației Internaționale de Diabet (IDF) arată că în anul 2015 existau 415 milioane de persoane cu DZ în întreaga lume și că numărul lor va crește la 642 milioane în anul 2040 [10].

În Republica Moldova, diabetul zaharat reprezintă

46-48% din totalul bolilor endocrine, de nutriție și metabolism. Conform statisticilor furnizate de Centrul Național de Sănătate Publică, în anul 2014 s-au înregistrat circa 84 de mii de bolnavi cu diabet zaharat, incidența constituind 25,7 la 10 mii de locuitori, în comparație cu 16,7 la 10 mii de locuitori în 2004. Astfel, morbiditatea a crescut de 1,5 ori în ultimii 10 ani.

Incidența în sarcină. Diabetul zaharat complică aproximativ 10% din toate sarcinile, din care doar 0,5-1% constituie DZ tip I [20,21]. Diabetul zaharat gestațional (DZG) reprezintă cea mai frecventă dereglare metabolică la gravide, cu care se confruntă endocrinologii și obstetricienii. Incidența DZG constituie 1,5-13% din numărul total de sarcini, majorându-se semnificativ în grupurile de risc și variind în funcție de populația studiată și criteriile de diagnostic utilizate [9,26,33]. În literatura de specialitate din țară nu găsim date despre frecvența DZG în RM, fapt determinat de lipsa monitoringului adecvat și a criteriilor certe de screening la aceste gravide la noi în republică.

Clasificarea. Din punct de vedere practic au o mare importanță următoarele clasificări: I. Clasificarea etiopatogenetică a DZ elaborată de Grupul de experți OMS(1999) [11]:

Tabelul 1.

Tipul DZ	Mecanismul etiopatogenetic	Fenotipul
DZ tipul I	Distrucțiune autoimună a celulelor-β, predispoziție genetică insulinoopenică	Debut în copilărie sau adolescență. Fenotipic- aspect slab
DZ tipul II	Insulinorezistență și secreția deficitară de insulină	Frecvent supraponderabilitate, sindromul metabolic
Alte tipuri specifice	Afectarea pancreasului: fibroză chistică, alcoolism, mutații etc.	Divers
Diabet gestațional	Insulinorezistență și/sau secreția deficitară de insulină (primar depistată în sarcină)	Variat, frecvent obezitate

II. Clasificarea conform severității procesului [2,4]:

1. Diabet zaharat, forma ușoară :

- Complicațiile micro- și macrovasculare lipsesc
- 2. Diabet zaharat, grad de severitate mediu:
 - Retinopatie neproliferativă
 - Nefropatie diabetică în stadiul microalbuminuriei
 - Polineuropatie diabetică

3. Diabet zaharat, forma severă:

- Retinopatie diabetică preproliferativă și proliferativă

- Nefropatie diabetică în stadiul proteinuriei și al insuficienței renale cronice

- Polineuropatie autonomă

- Macroangiopatii:

- cardioscleroză postinfarctică

- insuficiență cardiacă

- accident cerebrovascular

-afectarea ocluzivă a vaselor membrelor inferioare.

III. Conform gradului de compensare a metabolismului glucidic:

1. DZ compensat (glicemia bazală <6 mmol/l, glicemia postprandială <8 mmol/l)

2. DZ subcompensat (glicemia bazală 6,1-6,5 mmol/l, glicemia postprandială 8,1-9 mmol/l)

3. DZ decompensat (glicemia bazală >6,5 mmol/l, glicemia postprandială >9 mmol/l)

Manifestările clinice. Sarcina apărută pe fondul DZ e însoțită de risc pentru sănătatea mamei și a fătului. Tabloul clinic la gravidele cu DZ depinde de forma DZ, gradul compensării, durata bolii, prezența complicațiilor vasculare (hipertensiune arterială, retinopatie diabetică, nefropatie și polineuropatie diabetică etc.).

Riscurile sarcinii asociate cu DZ [14,20,34]:

- progresarea complicațiilor vasculare;
- dezvoltarea mai frecventă a hipoglicemiei și cetoacidozei;
- frecvența mai mare a complicațiilor sarcinii (gestoze tardive 60-70%; polihidramnios 30-60%; avorturi spontane, nașteri premature 15-31% etc);
- mortalitatea perinatală înaltă;
- malformații fetale (6-8%);
- complicații neonatale;
- riscul dezvoltării DZ tip I (2% dacă mama suferă de diabet de tipul I; 6%, dacă tatăl are diabet de tipul I).

DZG în majoritatea cazurilor decurge asimptomatic sau manifestările clinice sunt nesemnificative ori nespecifice. E posibilă o ușoară hiperglicemie bazală, hiperglicemie postprandială, uneori apare tabloul clinic clasic al DZ cu cifre mari ale glicemiei, acuze la poliurie, sete, prurit cutanat etc.

Criterii diagnostice. În cazul DZ tip I și tip II se iau în considerare vechimea bolii, gradul de compensare a patologiei în momentul survenirii sarcinii, prezența complicațiilor vasculare. Este necesar să fie colectată minuțios anamneza familială, particularitățile instalării ciclului menstrual, prezența maladiilor infecțioase-inflamatorii (în special pielonefritei cronice).

Diagnosticul e bazat pe probe din sângele venos și metode de laborator.

Diabetul poate fi diagnosticat prin oricare din următoarele criterii [2,11]:

1. **Glicemia bazală (GB)** ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl) sau

2. **Hemoglobina glicată (HbA1c)** $\geq 6.5\%$ (utilizată la adulți în absența factorilor care afectează precizia HbA1c sau

3. **Concentrația glucozei plasmatice** la 2 ore după efectuarea testului oral de toleranță la glucoză (TOTG) cu 75 g glucoză ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) sau

4. **Glucoza plasmatică la întâmplare** (în orice moment al zilei fără a lua în considerare intervalul după ultima masă) ≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl)

În absența simptomelor hiperglicemiei, dacă un

singur test de laborator este modificat, e necesară repetarea cu scop de confirmare a diagnosticului a unui test de laborator (GB, HbA1c, glucoza la 2 ore după TOTG) în altă zi. Este de preferință de repetat același test (în timp util) pentru confirmare, doar testul glucozei aleatorii mărit la subiecți asimptomatici ar trebui verificat prin alt test. În cazul hiperglicemiei simptomatice, diagnosticul fiind stabilit, nu necesită teste de confirmare până când e inițiat tratamentul [7,17].

Nivelul glicemiei bazale corelează cel mai bine cu glucoza la 2 ore după TOTG și fiecare prezice dezvoltarea complicațiilor microvasculare, în special a retinopatiei [29]. Corelația între HbA1c și complicațiile microvasculare este similară cu aceea între GB și glucoza la 2 ore după TOTG, cu o valoare prag de 6,5% [16,29]. HbA1c majorată este de asemenea un factor de risc cardiovascular continuu și un predictor mai bun al macroangiopatiilor decât GB și TOTG [27].

Lucrări privind testarea HbA1c în sarcina asociată cu diferite tipuri de diabet sunt puține și contradictorii. Majoritatea studiilor au fost axate pe studierea interrelațiilor între valorile crescute ale HbA1c la termene precoce de sarcină și malformații congenitale la făt și impactul valorilor ridicate ale hemoglobinei glicate asupra supraponderabilității nou-născuților și macrosomiei [13,23]. Un studiu realizat de V. Balaji, publicat în 2007 [5] în revista *Diabetis Care*, arată că 7% din femeile diagnosticate cu diabet gestațional erau diabetice preconcepțional, diagnosticul fiind stabilit eronat doar în baza TOTG care, spre deosebire de HbA1c, are limitări și nu poate estima statutul glicemic retrospectiv.

Avantajele pe care le prezintă HbA1c față de glicemie:

- Nu sunt necesare condițiile “a jeun”;
- Stabilitate preanalitică mai mare;
- Variație biologică intraindividuală ↓ în comparație cu glicemia;
- Variații ↓ în condiții de stres și afecțiuni intercurrente.

Screeningul și diagnosticul DZG.

De-a lungul timpului, au existat controverse în ceea ce privește screeningul și diagnosticul diabetului gestațional. Până nu demult s-a considerat că nu există suficiente date care să justifice un screening universal în sarcină, astfel că testarea a fost recomandată numai la persoanele cu factori de risc.

Gravidele depistate cu diabet la prima vizită nu vor primi diagnosticul de diabet gestațional, acesta fiind diabet manifest, de obicei, tip II la persoanele cu factori de risc, nedagnosticat preconcepțional [3].

La nivel mondial, nu există în prezent nici un acord în ceea ce privește strategia optimă de screening pentru DZG. Screeningul universal și selectiv sunt cele mai frecvente metode utilizate, dar numai un studiu clinic randomizat a comparat aceste 2 strategii [12].

În 2008, a fost publicat studiul HAPO (Hypergli-

cemia and Adverse Pregnancy Outcomes). Este un studiu prospectiv-observațional conceput pentru a determina dacă hiperglicemia în timpul sarcinii a fost asociată cu un risc crescut de complicații materne sau fetale, și dacă ar putea fi calculată o valoare prag de diagnostic pe baza rezultatelor perinatale negative [14]. Acest studiu amplu (n = 23 316) a demonstrat că riscul complicațiilor materne, fetale și neonatale crește continuu odată cu glicemia maternă în intervalul 24-28 săptămâni de sarcină, chiar și la valori ale glicemiei considerate anterior ca fiind normale pe parcursul sarcinii. Astfel, a fost demonstrată o relație lineară între glicemia maternă (atât GB, cât și în cadrul testului de toleranță la glucoză la 1 oră și 2 ore) și greutatea fătului la naștere. Totuși, nu a putut fi stabilită o valoare prag a glicemiei de la care să fie diagnosticat cu precizie diabetul gestațional.

Cu toate acestea, în 2010, Asociația Internațională a Grupurilor de Studiu al Diabetului și Sarcinii (IADPSG), un grup internațional compus din mai multe organizații de obstetrică și diabet, incluzând ADA, a decis să utilizeze datele HAPO pentru a crea noi praguri de diagnostic pentru GDM și a elaborat noi recomandări pentru efectuarea screeningului DZG [2,17]:

1. Toate gravidele între 24 și 28 săptămâni de sarcină trebuie testate prin TOTG cu 75 g glucoză cu măsurarea valorilor glicemiei plasmatică a jeun, la o oră și la 2 ore. Diagnosticul de diabet gestațional se pune când una dintre valorile glicemiei plasmatică depășește:

- a jeun >5,1 mmol/l (92 mg/dl)
- la 1 oră >10,0 mmol/l (180 mg/dl)
- la 2 ore >8,5 mmol/l (153 mg/dl)

2. În cazul în care există un risc crescut de DZG pe baza mai multor factori clinici, screeningul ar trebui să fie efectuat la prima adresare sau la orice termen de sarcină. În cazul în care screeningul inițial se efectuează înainte de 24 de săptămâni de gestație și este negativ, retestarea se face între 24-28 săptămâni. Factorii de risc includ:

- diagnostic anterior de DZG
- DZ, tip 2 la rudele de gradul I
- prediabet

- membru al unei populații cu risc ridicat (aborigeni, hispanici, persoană din Asia de Sud, Asia, Africa)

- vârsta ≥ 35 ani

- IMC ≥ 30 kg / m²

- utilizarea corticosteroizilor

- copii născuți cu o greutate mai mare de 4 kg sau nou-născuți morți în antecedente

- macrosomia fetală sau polihidramnios în anamneză.

Ghidurile utilizate de ADA/IADPSG (implementate în 2011) nu sunt universale, și pot fi utilizate și alte strategii diagnostice.

În unele țări se utilizează încă o metodă de diagnostic, în 1 sau în 2 pași [7,17]:

1. Metoda în 2 pași:

a. se face inițial TOTG cu 50 g glucoză, cu determinarea glicemiei a jeun și

la o oră; la femeile la care TOTG cu 50 g glucoză arată valori glicemice >7,8 mmol/l (130 – 140 mg/d) la o oră, se continuă TOTG cu 100 g glucoză, cu o durată de 3 ore (glicemii a jeun, la 1, 2 și 3 ore). Două sau mai multe valori glicemice peste normal pun diagnosticul de DZG. Valori normale:

- a jeun <5,3 mmol/l (95 mg/dl)

- la 1 oră- 10 mmol/l (180 mg/dl)

- la 2 ore- 8,6 mmol/l (155 mg/dl)

- 3 ore- 7,8 mmol/l (140 mg/dl)

b. screeningul secvențial cu 50 g de glucoză, urmat de TOTG cu 75 g glucoză, utilizând pragurile glicemiei :

- GB ≥ 5.3 mmol / l (95 mg/dl)

- la 1 oră ≥ 10.6 mmol / l (191 mg/dl)

- la 2 ore ≥ 9.0 mmol / l (162 mg/dl)

Această metodă de screening e practică în Canada [7].

2. Metoda într-un singur pas: se face numai TOTG cu 100 g glucoză anhidră cu urmărirea glicemiei a jeun, la 1, 2 și 3 ore fără să mai treacă anterior prin TOTG cu 50 g. Această

abordare este preferată în anumite centre ce deservesc populații cu risc crescut pentru

DZG [3].

Recomandările diferitor organizații profesionale privind screeningul și diagnosticul DZG sunt prezentate în tabelul de mai jos:

Tabelul 2.

Organizația	Metoda de screening	Pragul diagnostic pentru DZG
OMS 1999 [11]	Metoda într-un singur pas (TOTG cu 75 g glucoză)	GB: $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) la 2 ore: $\geq 7,8$ (140 mg/dl) O valoare majorată e necesară pentru diagnostic
IADPSG 2010 [17]	Metoda într-un singur pas (TOTG cu 75 g glucoză)	GB : $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl) la o oră : $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl) la 2 ore : $\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl). O valoare majorată e necesară pentru diagnostic
ADA 2016 (Asociația Americană de diabet) [3]	Metoda într-un singur pas (TOTG cu 75 g glucoză)	GB : $\geq 5,1$ mmol/l (92 mg/dl) la 1 oră : $\geq 10,0$ mmol/l (180 mg/dl) la 2 ore : $\geq 8,5$ mmol/l (153 mg/dl) O valoare majorată e necesară pentru diagnostic.

NICE 2015 (Marea Britanie) [24]	Metoda într-un singur pas (TOTG cu 75 g glucoză)	GB : $\geq 5,6$ mmol/l (101 mg/dl) la 2 ore : $\geq 7,8$ mmol/l (140 mg/dl)
CDA 2013 (Asociația Canadiană de diabet) [7]	Metoda în 2 pași: a.TOTG cu 50 g glucoză; b.TOTG cu 75g glucoză.	a.la 1 oră $\geq 11,1$ mmol/l (198 mg/dl) b. GB : $\geq 5,3$ mmol (95 mg/dl) la 1 oră : $\geq 10,6$ mmol/l (191 mg/dl) la 2 ore : $\geq 9,0$ mmol (162 mg/dl) O valoare majorată e necesară pentru diagnostic.

Complicațiile materne:

Sarcina frecvent influențează evoluția diabetului și apariția și agravarea complicațiilor legate în mod specific de diabet.

Nefropatia diabetică complică circa 5% din sarcinile la femeile cu DZ preexistent sarcinii. Cele mai afectate sunt gravidele cu DZ tip I. Agravarea bolii se caracterizează prin hipertensiune arterială și deteriorarea ratei de filtrare glomerulară. Progresarea nefropatiei diabetice poate fi stopată prin tratamentul adecvat al hipertensiunii și control glicemic intensiv. Gravidele cu nefropatie diabetică în evoluție manifestă proteinurie marcantă în sarcină. Cu cât proteinuria e mai mare la debutul sarcinii, cu atât e mai mare creșterea ei pe parcursul sarcinii. Excreția de proteină se poate dubla sau tripla în trimestrul trei de sarcină, comparativ cu primul trimestru, fiind eronat interpretată ca preeclampsie. Aproximativ 50% din aceste femei nasc prematur iatrogenic din cauza indicațiilor materne sau fetale, 15% din ele au copii cu RDIU, iar preeclampsia se dezvoltă la aproximativ 50% [19]. Gravidele cu creatinina înainte de sarcină mai mare de 1.5 mg/dl au cea mai mare rată de complicații perinatale [6]. Medicația antihipertensivă stopează sau diminuează progresarea nefropatiei diabetice. Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei sau blocantele receptorilor de angiotensină au demonstrat net superioritatea în stoparea progresării afectării renale la femeile cu DZ cu sau fără hipertensiune. Din păcate, aceste medicamente au efect teratogen pe tot parcursul gravidității și nu pot fi utilizate în sarcină [30].

Retinopatia diabetică rămâne una din principalele cauze de orbire și invalidizare, pe plan mondial, asociată cel mai frecvent cu DZ tip I necontrolat. Datele diferitor studii arată că retinopatia diabetică progresează pe parcursul sarcinii, cel puțin pe termen scurt. Cu toate acestea, sarcina nu pare să aibă consecințe asupra retinopatiei diabetice pe termen lung [1,25]. Factorii care contribuie la progresarea retinopatiei diabetice în timpul sarcinii sunt: durata diabetului de tip 1, prezența hipertensiunii arteriale cronice sau preeclampsiei, gradul de hiperglicemie, controlul glicemic defectuos la concepție și stadiul bolii la debutul sarcinii [1,29].

Retinopatia diabetică se clasifică în funcție de progresia bolii în formele preproliferativă sau proliferativă. Progresarea de la forma neproliferativă la cea proliferativă variază în limitele 6-30%, fiind în corelație

directă cu severitatea bolii [25]. Tratamentul retinopatiei diabetice folosind fotocoagularea cu laser este la fel de eficace în timpul sarcinii cât și în afara ei și nu trebuie amânat.

Neuropatia diabetică în sarcină nu este bine studiată. O creștere pe termen scurt în polineuropatia simetrică distală poate să apară în asociere cu sarcina, dar și aceasta pare să fie tranzitorie [64]. Gravidele cu gastropareză diabetică pot avea greață și vomă timp mai îndelungat la debutul sarcinii, ceea ce trebuie luat în considerare și tratat.

Cetoacidoza diabetică (CAD) este o complicație mai rară la femeile cu DZ tip I bine controlat și tratat, cu toate că riscul pentru această complicație e crescut din cauza asocierii cetogenezei în sarcina normală. Totuși, CAD este o complicație frecventă în diabetul zaharat nedagnosticat. La orice gravidă cu vome sau deshidratare și nivelul glicemiei mai mare de 11,1 mmol/l (200 mg/dl) e necesar de evaluat electroliții, bicarbonatul plasmatic și nivelul acetonei serice pentru confirmarea diagnosticului de CAD. Rezolvarea acestei complicații poate fi mai lentă în sarcină. Deși s-a obținut îmbunătățirea managementului CAD, ea rămâne o cauză importantă de pierderi fetale la femeile diabetice [8,28].

Maladiile inflamatorii ale tractului genitourinar la fel sunt complicații frecvente la gravidele cu DZ. Bacteriuria asimptomatică este depistată de 2 ori mai des la gravidele cu DZ, decât la cele fără diabet. Frecvent se înregistrează evoluția asimptomatică și/sau atipică a pielonefritei, iar acutizarea apare la mai mult de 50% de gravide în asociere cu nefropatia diabetică. Rata vulvovaginitelor la fel este crescută, predominând infecțiile micotice, ce sunt corelate cu dereglarea imunității celulare și umorale, glucozuria, modificarea Ph-lui vaginal [20,34].

Complicațiile obstetricale în sarcină:

Modificările metabolice pronunțate la gravidele cu DZ influențează cert negativ evoluția sarcinii și nașterii, caracterizându-se prin număr mare de complicații obstetricale, ceea ce duce nu în ultimul rând la creșterea frecvenței operației cezariene. Gravidele cu DZ sunt clasate în grupul de risc pentru dezvoltarea următoarelor complicații obstetricale și perinatale: avort spontan, gestoze, polihidramnios, nașteri premature, hipoxia și moartea intrauterină a fătului, macrosomia, retard în dezvoltarea intrauterină și formarea anomalilor congenitale, traumatism matern și fetal la naștere, mortalitatea perinatală înaltă.

Conform datelor prezentate de Фѐдорова M.B în monografia sa [35], pacientele cu DZ cu risc obstetrical înalt sunt atribuite, luând în considerare apartenența lor la următoarele grupe:

- bolnave de DZ mai mult de 10 ani ($p=0,008$);
- mortalitatea perinatală în anamneză ($p<0,0001$);
- nefropatia diabetică cu proteinurie ($p=0,0002$);
- disfuncția ovariană ($p=0,00000008$);
- evoluția decompensată a diabetului până la sarcină cu tendință la cetoacidoză și hipoglicemii frecvente ($p=0,01$);
- polineuropatia diabetică ($p=0,01$);
- retinopatia diabetică ($p=0,04$);
- infecții ale tractului urinar ($p=0,03$).

Hipertensiunea arterială și diabetul sunt maladii sistemice ce au impact semnificativ asupra micro- și macrocirculației, ceea ce duce la nefropatie, retinopatie, maladii cardiace ș.a., impunându-ne controlul strict al tensiunii arteriale. Stările asociate cu insulinorezistență (obezitatea morbidă, SOP, DZ tip II și DZG) pot predispuce la dezvoltarea HTA esențiale și preeclampsiei.

Hiperinsulinemia și hiperlipidemia în asociere cu nivel înalt de inhibitor al activatorului plasminogenului (PAI-1), leptinei și α -TNF, pe termen lung, pot determina apariția la aceste femei a aterosclerozei și complicațiilor cardiovasculare [31]. Preeclampsia complică 9-70% din sarcinile cu DZ preexistent sarcinii, rata majorându-se odată cu creșterea severității diabetului [20,31]. Frecvența preeclampsiei la DZG este la fel de importantă și constituie 25-43% [31,34], ceea ce denotă apariția dereglărilor metabolice și a modificărilor microcirculatorii cu mult timp înaintea stabilirii diagnosticului de diabet. Un studiu efectuat pe 1813 gravide cu DZG a arătat că la pacientele cu DZG prost controlat, cu nivelul GB $> 6,4$ mmol/l (115 mg/dl), frecvența preeclampsiei crește de 2,5 ori [32]. Rata preeclampsiei este influențată de severitatea DZG și IMC înainte de sarcină. Optimizarea controlului glicemic pe parcursul sarcinii poate descrește riscul de preeclampsie.

Polihidramniosul reprezintă o altă complicație obstetricală, ce apare la diferite tipuri de DZ. Desse asociază cu gestoze, malformații congenitale grave la făt și mortalitate perinatală. Mai frecvent este diagnosticat la DZ pregestațional, în 30-60% cazuri [15], dar complică și aproximativ 20% din sarcinile la femeile cu DZG [22,36]. Până în prezent nu există un concept patogenetic unic privind dezvoltarea acestei complicații la gravidele cu DZ. Una din teorii privind patogenia polihidramniosului consideră că rolul esențial aparține poliuriei fătului, datorate creșterii cantității glucozei ce trece de la mamă la făt [22]. Mai mult ca atât, la femeile cu DZ au loc frecvent modificări ale funcției epiteliului amniotic, din cauza cantității mari de glucoză; în lichidul amniotic se găsesc în cantitate sporită

glucocorticosteroizi, ceea ce nu se depistează la sarcinile ce decurg fiziologic, drept rezultat dezvoltându-se polihidramniosul. La fel, una din teoriile etiopatogeniei polihidramniosului la gravidele cu DZ este dereglarea deglutiției la făt, dezvoltată în condițiile hipoxiei cronice [18].

Riscul de avort spontan la femeile cu DZ tip I și II este substanțial mai înalt decât în populația generală. În complicațiile legate de organogeneză, HbA1c e un indicator util al controlului glicemic și un predictor bun pentru riscul de avort spontan și anomalii congenitale. Pragul HbA1c asociat cu risc crescut de avort spontan transpus în valorile medii ale glicemiei este între 8,3 și 13,7 mmol/l (150-247 mg/dl) [20,35].

Concluzii:

1. Diabetul zaharat reprezintă cea mai frecventă dereglare metabolică în sarcină cu care se confruntă endocrinologii și obstetricienii.

2. Stabilirea corectă și în termene optime a formei diabetului zaharat, gradului compensării micșorează rata complicațiilor obstetricale, fetale și întârzie progresarea complicațiilor vasculare la femeie.

3. Gravidele depistate cu diabet la prima vizită nu vor primi diagnosticul de diabet gestațional, acesta fiind diabet manifest, de obicei, tip II la persoanele cu factori de risc, nedagnosticat preconcepțional.

4. Toate gravidele între 24 și 28 săptămâni de sarcină trebuie testate prin TOTG cu 75 g glucoză. În cazul în care există un risc crescut de DZG pe baza mai multor factori clinici, screeningul ar trebui să fie efectuat la prima adresare sau la orice termen de sarcină.

5. Progresarea nefropatiei și retinopatiei diabetice pe parcursul sarcinii poate fi stopată prin tratamentul adecvat al hipertensiunii și control glicemic intensiv.

6. În sarcina cu diabet zaharat mai frecvent se dezvoltă următoarele complicații obstetricale și perinatale: avort spontan, gestoze, polihidramnios, nașteri premature, hipoxia și moartea intrauterină a fătului, macrosomia, retardul în dezvoltarea intrauterină și formarea anomaliilor congenitale, traumatismul matern și fetal la naștere, mortalitatea perinatală înaltă.

Bibliografie.

1. **Aljabri KS, Thompson DM.** Diabetic Retinopathy and Pregnancy in Type 1 Diabetes Mellitus: A Non Systematic Evidence Based Review// Intern. J of Endocrinology and Metabolism, 2007 5:149-159.

2. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus //Diabetes Care 35(suppl 1), 2012 S64 S71

3. **American Diabetes Association.** Standards of medical care in diabetes—2016// Diabetes Care. 2016;39(suppl 1):S1-S106.

4. **Anestiadi Z.,Alexa Z., Zota L., Vudu L.,ș.a.** Dia-

betul zaharat necomplicat.// Protocol clinic national. Chișinău, 2012.

5. **Balaji V., Balji S., Ashalatha S.** A1C in Gestational Diabetes Mellitus in Asian Indian Women//Diabetes care, July 2007 Volume 30, 1865-1867.
6. **Biesenbach G., Grafinger H.** How pregnancy influences renal function in nephropathic type 1 diabetic women depends on their pre-conceptional creatinine clearance //J Nephrol 1999 12: 41- 46.
7. **Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee.** Diabetes and Pregnancy// Canadian Journal of Diabetes 2013.
8. **Carroll M., Yeomans ER.** Diabetic ketoacidosis in pregnancy// Crit Care Med. ,2005 33(10 Suppl):S347-53.
9. **DeSisto CL, Kim SY, Sharma AJ.** Prevalence Estimates of Gestational Diabetes Mellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010.// Prev Chronic Dis 2014;11
10. **Diabetes Atlas Committee.** Diabetes Atlas, IDF, 2015. www.idf.org/worlddiabetesday/toolkit/gp/facts-figures
11. **Final report of a WHO Consultation.** Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications.// WHO, Geneva 1999.
12. **Griffin M. E., Coffey M., Johnson H.** Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome// Diabet Med, 2000,17: 26 -32.
13. **Hammouda S., Hakeem R.** Role of HbA1c in predicting risk for congenital malformations.// Prim Care Diabetes. 2015 Dec;9(6):458-64.
14. **HAPO Study Cooperative Research Group.** Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes// N Engl J Med. 2008, 35:1991 -2002.
15. **Idris N., Wong S.F., Thomae M., Gardener G., McIntyre D.H.** Influence of polyhydramnios on perinatal outcome in pregestational diabetic pregnancies// Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2010, V.36, 3: 338–343.
16. **International Expert Committee.** International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes //Diabetes Care 2009, 32: 1327 -1334.
17. **International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al.** International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy// Diabetes Care 2010; 33: 676-682.
18. **Jauniaux E., Burton G.J.** Villous Histomorphometry and Placental Bed Biopsy Investigation in Type I Diabetic Pregnancies// Placenta, 2006, V. 27, 4-5:468-474.
19. **Jensen D.M , Damm P.** Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnancy women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study // Diabetes Care ,2010 33 : 90- 94.
20. **Langer O.** The diabetes in pregnancy dilemma: leading change with proven solutions, 2E // People's Medical Publishing House-USA, 2015 ,476 p.
21. **Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA.**

Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. //Diabetes Care. 2008;31(5):899–904

22. **Mathew M., Saquib S., Rizvi S.G.** Polyhydramnios. Risk factors and outcome// Saudi Medical Journal ,2008 V. 29, 2:256-260.
23. **Mikkelsen M., Nielsen S., Stage E, Mathiesen E., Damm P.** High maternal HbA1c is associated with overweight in neonates//Dan Med Bull. 2011 Sep;58(9):A4309.
24. **National Collaborating Centre for Women's and Children's Health.** Diabetes in pregnancy: management from preconception to the postnatal period// NICE guidelines .London February 2015 .
25. **Rahman W., Rahman F.Z., Yassin S.** Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes// Clin Exp Ophthalmol , 2007 35: 231- 236.
26. **Rajput R.,Yadav Y., Nanda S.,Rajput M.** Prevalence of gestational diabetes mellitus & associated risk factors at a tertiary care hospital in Haryana// Indian J Med Res. 2013 Apr; 137(4): 728–733.
27. **Selvin E., M.W. Steffes M.W., Zhu H.** Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults// N Engl J Med 2010, 362:800- 811.
28. **Sibai, Baha M., Viteri, Oscar A.**Diabetic Ketoacidosis in Pregnancy//Obstetrics & Gynecology, 2014 V.123 1: 167–178.
29. **The DETECT-2 Collaboration Writing Group.** Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy// Diabetes Care 2011, 34 :145- 150.
30. **Walfisch A., Al-Maawali A., M.E. Moretti M.E.**Teratogenicity of angiotensin converting enzyme inhibitors or receptor blockers // J Obstet Gynaecol , 2011 31: 465 -472.
31. **Weiss J., Malone F., Emig D., Ball R.et.al.**Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate-a population-based screening study// Am J Obstet Gynecol., 2004 Vol 190, 4:1091-1097.
32. **Yogev Y., Xenakis E., Langer O.**The association between preeclampsia and the severity of the gestational diabetes: the impact of glycemic control// Am J Obstet Gynecol.,2004;191:1655-1660.
33. **Дедова И.И., Шестакова М.В.** Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом ,7-й выпуск // Москва, 2015; 112 С.
34. **Накоренок А.А., Ермолина Л.Н., Морозова А.Н.** Осложнения беременности и родов при различных типах сахарного диабета // Материалы V Всероссийского диабетологического конгресса., М., 2010.- С.456.
35. **Фёдорова М.В., Краснополяский В.И., Петрухин В.А.** Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия // М., 2001. – 288 с.
36. **Шапошникова Е.В., Ведмедь А.А.** Особенности течения беременности, родов и состояние новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом// Вестник Российского университета дружбы народов.2009,№7 С.348-351.

M. Surguci, Tatiana Ivas
UTILIZAREA METOTREXATULUI ÎN SARCINA ECTOPICĂ TUBARĂ
*Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Catedra Obstetrică și Ginecologie (Șef catedră – dr. hab., profesor universitar V. Friptu)*

SUMMARY

THE USE OF METHOTREXATE FOR TUBAL ECTOPIC PREGNANCY

This article represents a review of specialized literature describing recent data on the use of methotrexate in the medicinal treatment of tubal ectopic pregnancy.

Ectopic pregnancy is a severe gynecological emergency, which can be fatal in case of not having a correctly and quickly established diagnosis, as well as an appropriate intervention. According to the data of literature, the incidence of ectopic pregnancy has significantly increased over the last 20 years, it ranks the top in the structure of the acute gynecological diseases, constituting about 47%. Approximately 95-96% of ectopic pregnancy are implanted in different segments of the fallopian tubes (interstitial, isthmus, ampulla, infundibular) and more frequently in the ampullary portion.

Methotrexate is the first drug that was prescribed for the treatment of tubal ectopic pregnancy without surgery. It is still the mostly used today. Medicinal treatment with methotrexate is indicated to the patients with uncomplicated ectopic pregnancy, hemodynamically stable, with an initial level of β -HGC < 5000 IU / L, inactivity of fetal heart, the diameter of the fetal egg of < 3.5 cm and having minimal symptoms.

About 35% of women with ectopic pregnancy will meet the criteria for a medicinal treatment. For these women, the treatment with variable-dose of methotrexate therapy is as effective as laparoscopic salpingectomy.

РЕЗЮМЕ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ВНЕМАТОЧНОЙ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Эта статья представляет собой обзор специализированной литературы, которая включает последние данные о медикаментозной терапии метотрексатом внематочной трубной беременности.

Внематочная беременность является серьезным гинекологическим острым состоянием, которое без правильно и быстро установленного диагноза, а также принятия соответствующих мер может привести к летальному исходу. По литературным данным, частота внематочной беременности значительно возросла за последние 20 лет, занимая лидирующую позицию в структуре острых гинекологических заболеваний, и составляет около 47%. Приблизительно 95-96% случаев внематочной беременности имплантируются в разных сегментах фаллопиевых труб (интерстициальный, перешеек, ампулярный, вороночный), наиболее часто – в ампулярном сегменте.

Метотрексат является препаратом первой линии при консервативном лечении внематочной трубной беременности. Он остается на сегодняшний день наиболее широко используемым. Медикаментозное лечение метотрексатом показано пациенткам с неосложненной внематочной беременностью, со стабильной гемодинамикой, с изначальным уровнем бета-ХГЧ < 5000 МЕ / л, отсутствии сердцебиений плода, с максимальным диаметром плода $< 3,5$ см и с минимальной симптоматикой.

Около 35% женщин с внематочной беременностью будут соответствовать критериям для назначения медикаментозного лечения. Медикаментозная терапия метотрексатом в переменных дозах для этого процента женщин является столь же эффективной, как лапароскопическая сальпингэктомия.

Introducere. Sarcina extrauterină (SEU) reprezintă o urgență ginecologică severă care, în lipsa unui diagnostic stabilit corect și rapid, precum și a unei intervenții adecvate, poate fi fatală.

Conform datelor literaturii de specialitate, incidența SEU a crescut considerabil pe parcursul ultimilor 20 de ani, această patologie prelevând în structura afecțiunilor ginecologice acute și constituind circa 47%. [33,11]

Unii autori raportează o dublare sau chiar triplare a incidenței sarcinii ectopice (SE) în ultimele două decenii în diverse regiuni ale globului, chiar și în țările înalt dezvoltate. Conform acestor date, incidența SE este de 12 la 14 pentru 1000 sarcini [33,23]. Alți autori raportează o incidență a sarcinii ectopice de 23,1/1000 de nașteri [33]. Conform unor studii recente incidența SE este estimată în Franța de 20/1000 de nașteri [23,5]. În Marea Britanie, una din 90 (peste 1%) sarcini este o sarcină extrauterină [31].

Aproximativ 95-96 % din SE sunt implantate în diferite segmente ale trompelor uterine (interstițial, istmic, ampular, infundibular), mai frecvent în porțiunea amplulară (Fig.1) [33,23,51].

Creșterea frecvenței SE pe parcursul ultimilor 20 de ani este însoțită de o revoluție pe plan diagnostic și terapeutic [3]. Într-adevăr, o gamă mai largă de cunoștințe în ceea ce privește factorii de risc, îmbunătățirea performanțelor în determinarea β -hGC seric și efectuarea examenului USG fac ca SE să nu mai fie un diagnostic de excludere, iar localizarea sa poate fi determinată înainte de a provoca complicații și fără a recurge la laparoscopie. De aceea, din 1982, au fost dezvoltate alternative ale tratamentului chirurgical al SE tubare [4,30].

Actualmente există 3 opțiuni terapeutice în sarcina ectopică tubară cert diagnosticată : *chirurgicală* (laparoscopie sau laparotomie), *expectativă* și *medicamentoasă* [12, 16 33, 34, 47, 51].

Cea mai bogată experiență în tratamentul conservator al sarcinii ectopice tubare s-a acumulat prin utilizarea metotrexatului, care este folosit ca citostatic în tratamentul proceselor trofoblastice proliferative [14, 26].

Metotrexatul este primul preparat prescris în tratamentul nonchirurgical al SE tubare [4, 18]. El rămâne și astăzi preparatul mai des utilizat. Tratamentul medical cu metotrexat este indicat la pacientele cu sarcină extrauterină necomplicată (neruptă), stabile hemodinamic, cu simptomatologie minimă și fără li-

chid intraperitoneal [40,11,36]. Scopul tratamentului medical cu metotrexat în SE tubare este de a distruge țesuturile embrionare care sunt localizate la nivelul trompelor uterine [16,23,29,28,31,36].

Metotrexatul este antagonist al acidului folic care inhibă folatreductaza, enzima care transformă acidul folic în acid tetrahidrofolic, forma activă a acidului folic. Acidul tetrahidrofolic este deosebit de important în sinteza nucleotizilor pirimidinici, astfel este împiedicată sinteza ADN-ului și multiplicarea celulară [18, 48].

Criteriile valide pentru alegerea tratamentului cu metotrexat în sarcina ectopică tubară

Înainte de a prescrie tratamentul cu metotrexat în SE tubară este binevenit să ținem cont de 3 reguli indispensabile [25] :

-Să confirmăm diagnosticul de SE tubară prin investigații clinice și paraclinice.

-Să eliminăm complicațiile SE tubare prin criterii clinice și ecografice pentru a stabili contraindicațiile ginecologice ale metotrexatului.

-Să informăm pacienta despre diagnosticul său, complicațiile care pot apărea propunându-i metodele terapeutice care pot fi accesibile în situația dată.

Au fost elaborate unele criterii de selectare a pacientelor pentru tratamentul cu metotrexat : [14, 33, 39, 21, 51]

- Pacientă hemodinamic stabilă;
 - Pacientă asimptomatică sau cu simptomatologie moderată ;
 - Pacientă dorește păstrarea fertilității;
 - Pacientă fără contraindicații la administrarea de metotrexat;
 - Sarcină tubară intactă;
 - Lipsa activității cardiace fetale;
 - Nivelul inițial al β -hGC < 5000 UI/L ;
 - Diametrul maxim al oului fetal < 3,5 cm;
 - Hemoleucograma, funcția hepatică, funcția renală – valori normale la debutul tratamentului.
- Studiind datele literaturii de specialitate-am pro-

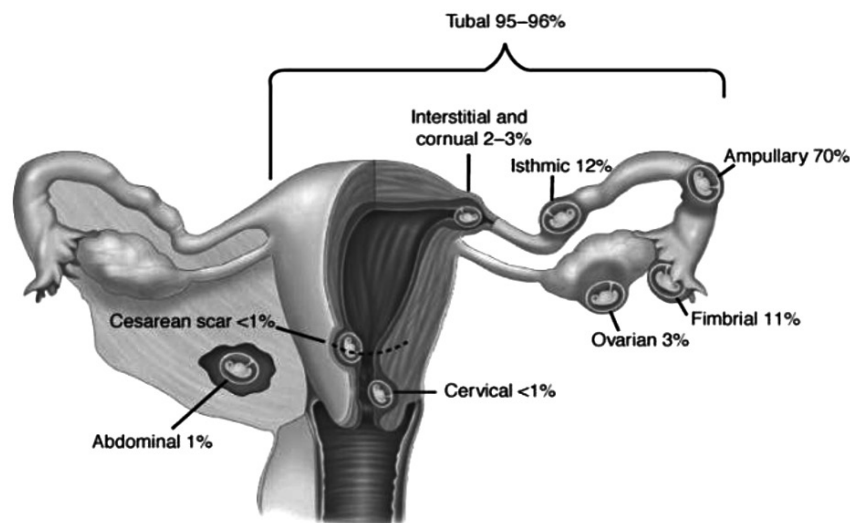


Fig. 1. Sarcina Ectopică : localizare

pus să clasăm criteriile pentru tratamentul cu metotrexat în ordinea importanței lor.

Conform simptomelor.

Evoluția clinică a SE tubare este, în studiile de bază, criteriul major în luarea deciziei de a trata o pacientă cu o sarcină ectopică tubară cu metotrexat. Astfel, numai pacientele asimptomatice sau cu simptomatologie moderată pot beneficia de acest tratament. Datele anamnestice evaluează apariția durerii spontane și cercetează factorii de risc ai SE tubare. Examenul clinic include sistematic evaluarea constantelor (puls, TA, febră) și palparea superficială și profundă a abdomenului pentru a căuta un defans muscular. Metotrexatul nu este recomandat pacientelor ce prezintă simptome sugestive unei complicații hemoragice a SE tubare precum sunt durerile pelvine sau abdominale severe, starea generală nesatisfăcătoare sau pacienta hemodinamic instabilă, ceea ce presupune tratament chirurgical urgent [27,17].

Conform nivelului β-hGC

În studiile clinice randomizate și studiile observaționale de referință, utilizarea metotrexatului a fost limitată la pacientele cu nivelul de β-hCG seric inițial ce nu a depășit 10000 UI/L, dar era de obicei sub 5000 UI/L [17].

În studiul retrospectiv efectuat de către G.H. Lipscomb [25] pentru 350 de paciente cu SE tubară tratate prin administrarea de metotrexat intramuscular, singurul factor de care depinde prognosticul tratamentului este nivelul de β-hCG inițial. Acest nivel este de 4019 UI/L în grupul pacientelor tratate cu succes (320 paciente), contra 13429 UI/L în grupul pacietelor cu eșec la tratament (30 paciente).

În studiile efectuate de către Dilbaz [8], asupra a 58 de paciente, nivelul seric inițial de β-hCG pentru un tratament de succes cu metotrexat este de 3000 UI/L.

În cazul a 238 paciente tratate cu metotrexat, Sagiv [41] regăsește o rată a succesului de 88% când nivelul seric inițial de β-hCG este mai mic de 1000 UI/L, 71% când nivelul seric de β-hCG este între 1000 și 2000 UI/L și numai 59% între 2000 și 3000 UI/L.

Pentru Nowak-Markwitz [32], rata eșecului este mai importantă dacă nivel inițial de β-hCG depășește 1790 UI/L.

În studiul efectuat pentru 81 de paciente, Potter [37] raportează o rată a succesului de 98% pentru un

nivel seric al β-hGC inițial inferior 1000 UI/L, 80% pentru un nivel cupris între 1000 și 4999 UI/L și 38% pentru un nivel superior valorii de 5000 UI/L.

Prin urmare, nivelul seric de β-hCG inițial este un factor major de prognostic pentru succesul tratamentului cu metotrexat , deși existența unui prag dincolo de care tratamentul este ineficient nu este indicat. Putem trage concluzia : cu cât nivelul seric al β-hCG-ului inițial este mai scăzut, cu atât rata succesului este mai importantă.

Conform rezultatelor ultrasonografiei

Prezența hemoperitoneului este o contraindicație în tratamentul SE tubare cu metotrexat datorită riscului de hemoragie persistentă [17].

Prezența activității cardiace fetale, a sacului gestațional vizibil precum și a termenului avansat, conform studiilor efectuate de către Potter [37], sunt factori de risc pentru eșecul tratamentului cu metotrexat în SE tubară.

Totuși, trebuie să ținem cont mereu de faptul că tratamentul cu metotrexat în prezența sarcinii ectopice tubare cu activitate cardiacă fetală este condraindicat din cauza riscului de eșec și al complicațiilor ce pot surveni [17].

Conform antecedentelor

În baza studiilor efectuate de către Lipscomb, pacientele care au suportat o SE tratată medical sau chirurgical prezintă un factor de risc major în eșecul tratamentului cu metotrexat [35]. Astfel, utilizarea metotrexatului ca primă linie nu este recomandată pacientelor cu SE în antecedente supusă oricărui tip de tratament [27].

Conform unui scor preterapeutic

Alegerea tratamentului medicamentos în SE tubară trebuie stabilită și în funcție de scorurile Fernandez și Elito [27,17].

Scorul Fernandez este calculat în funcție de vârsta gestațională, nivelul hCG-ului seric inițial, nivelul progesteronului, prezența durerilor abdominale, dimensiunile hematosalpingelui și prezența hemoperitoneului. Fiecare compartiment este punctat de la 1 la 3. Dacă scorul Fernandez este < 13, rata succesului în administrarea unică a metotrexatului în SE tubară este de 82% la 95%. Tratamentul chirurgical este indicat dacă scorul este ≥ 13 [1, 27].

	1	2	3
Terme (j d'A)	<= 42	<= 49	> 49
hCG (mUI/ml)	<= 1000	<= 5000	> 5000
Progesterone (ng/ml)	<= 5	<= 10	> 10
Douleur	nulle	provoquée	spontanée
Hématosalpynx (cm)	<= 1	<= 3	> 3
Hémopéritoine (cc)	<= 10	<= 100	> 100
Tt Médical si < 13			

Parametri	Grad		
	0	1	2
βhCG	>5.000	1.500-5.000	<1.500
Aspectul ecografic	embrion viu	SG	htx
Talia SG	>3-3,5	2,6-3	<2,5
Doppler color	Risc* crescut	Risc* mediu	Risc* scazut

Scorul Elito se bazează pe patru criterii punctate de la 0 la 2 : nivelul seric de hCG, aspectul ecografic, dimensiunile sacului gestațional și rezultatul Dopplerului color. Conform studiilor efectuate, rata succesului în tratamentul medical cu metotrexat atinge 97% când scorul este mai mare sau egal cu 5 [10].

Modul de acțiune a metotrexatului în sarcina ectopică tubară

Metotrexatul (acidul 4-amino-10-metil-folic) este un antimetabolit al acidului folic, care inhibă nespecific dihidrofolat-reductaza și timidilat-sintetaza, inhibând reducerea dihidrofolatului până la tetrahidrofolat și perturbând sinteza bazelor purinice (adenina și guanina) și o bază pirimidinică (timidina), care sunt necesare pentru sinteza ADN-ului și multiplicarea celulelor. Metotrexatul acționează specific în faza S a ciclului mitozei celulare, dar poate afecta și faza G a ciclului. Țesuturile cu proliferare mai rapidă, de exemplu neoplazic, hematopoietic, fetal, epitelial, mucoasa cavității bucale și intestinale, de asemenea celulele vezicii urinare sunt mai sensibile la preparat [34,21,48].

Câteva studii au fost efectuate privind efectele metotrexatului asupra mucoasei tubare. Testările pe animale au arătat că epitelul tubar nu a fost modificat, dar trebuie de menționat că trompele uterine nu au prezentat nici o patologie [24].

Tratamentul medicamentos al sarcinii ectopice tubare nu este o indicație validă a metotrexatului conform AMED (*Agenția Medicamentului și Dispozitivele Medicale în Republica Moldova*), ANM (*Agenția*

Națională a Medicamentului în România), precum și altor agenții ale Europei, inclusiv ANSM (*L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé, Franța*). Aceste agenții recomandă metotrexatul pe larg în artrita reumatoidă activă severă la adulți, poliartrita idiopatică juvenilă activă, severă, în cazul când este rezistentă la tratamentul cu remediile antiinflamatoare nesteroidiene, în psoriazisul vulgar sever și generalizat, în special în plăci și în artrita psoriazică la pacienții care nu au răspuns adecvat la alte forme de tratament, precum și în tratamentul maldiilor oncologice [48,51,52,53]. Actualmente, metotrexatul se folosește și în afara acestor indicații, în tratamentul sarcinii ectopice tubare.

Modul de administrare a metotrexatului în sarcina ectopică tubară

Metotrexatul poate fi administrat oral, intravenos, intramuscular sau injectat direct în sacul gestațional sub control laparoscopic în caz de sarcină extrauterină cornuală sau cervicală. Înainte de administrarea tratamentului se impune recoltarea unui set complet de analize, ce cuprinde hemoleucograma, creatinina serică, β -hCG, markerii hepatici, grupa sangvină și Rh [6,22,44].

Literatura privind tratamentul SE tubare este foarte bogată, cu numeroase studii referitoare la eficacitatea diverselor metode de tratament, medicamentoase sau chirurgicale. În aceste studii, protocoalele de utilizare a metotrexatului sunt variate.

Actualmente, două scheme terapeutice sunt posibile, în funcție de doza de administrare.

		Înălțimea, cm														
		70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	
Masa, Kg	10	0.42	0.46	0.50	0.54											
	15	0.49	0.54	0.59	0.64	0.69	0.73	0.77								
	20	0.56	0.62	0.67	0.72	0.78	0.83	0.87	0.92	0.97						
	30	0.66	0.73	0.80	0.86	0.92	0.98	1.04	1.10	1.15	1.21	1.26				
	40					1.04	1.11	1.17	1.24	1.30	1.37	1.43	1.49			
	50							1.29	1.36	1.43	1.50	1.57	1.63	1.70		
	60							1.40	1.47	1.55	1.62	1.69	1.77	1.84	1.91	
	70								1.57	1.65	1.73	1.81	1.89	1.96	2.04	
	80									1.75	1.83	1.92	2.00	2.08	2.15	
	90									1.84	1.93	2.01	2.10	2.18	2.27	
	100									1.92	2.02	2.11	2.20	2.28	2.37	
	110									2.00	2.10	2.19	2.29	2.38	2.47	
	120									2.08	2.18	2.28	2.37	2.47	2.56	
	130									2.15	2.25	2.35	2.45	2.55	2.65	
	140									2.22	2.33	2.43	2.53	2.63	2.73	
	150									2.28	2.39	2.50	2.61	2.71	2.81	
160									2.35	2.46	2.57	2.68	2.79	2.89		

În Republica Moldova administrarea intramusculară în doză unică a metotrexatului este cea mai des folosită metodă în tratamentul sarcinii ectopice tubare. Se administrează 50 mg/m² sau 1mg/kg în doză unică în ziua 1 [38]. Înainte de administrarea injecției

cu metotrexat se recoltează β -hCG seric, apoi se va recolta în zilele 4 și 7 după administrarea metotrexatului. Aproximativ 14-20% din paciente vor necesita repetarea dozei dacă nivelul β -hCG scade cu mai puțin de 15% după prima administrare a preparatului. Se pot

administra maximum 4 doze de metotrexat, iar terapia multiplă va fi însoțită de administrarea concomitentă de acid folic, antagonist al metotrexatului pentru a reduce din efectele adverse severe ce pot apărea la doze multiple de metotrexat [6].

În Franța, schema clasică de tratament constă în administrarea unei doze unice (1mg/kg) de metotrexat, intramuscular. Unele paciente vor necesita repetarea dozei, dacă nivelul β -hCG scade cu mai puțin de 15% , în raport cu nivelul inițial. A doua schemă constă în administrarea de metotrexat în doza de 1mg/kg intramuscular în zilele 0, 2, 4, și 6 , în asociere cu acid folic per os (0,1mg/kg) în zilele 1, 3, 5 și 7 [39,27,35]. Ambele scheme de tratament nu prezintă diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea, iar efectele adverse sunt mult mai accentuate în terapia multiplă [2].

Protocolul actual utilizat în Marea Britanie, în tratamentul SE tubare, constă în administrarea a 4 doze de metotrexat (1mg/kg intramuscular) în zilele 1, 3, 5 și 7 în asociere cu 0,1mg/kg acid folic intramuscular în zilele 2, 4, 6 și 8 [21].

Monitorizarea ulterioară a pacientei este foarte importantă. Evoluția pacientelor tratate medicamentos trebuie monitorizată săptămânal prin dozarea β -hCG în zilele 2 sau 4, 7, 14 iar datele vor fi ulterior comparate cu ajutorul unei curbe de referință (până când nivelul β -hCG scade sub 20 UI/L) și prin control USG. Nu se poate exclude posibilitatea rupturii tubare pe baza scăderii valorii β -hCG, după terapia medicamentoasă [6].

Precauții de administrare și contraindicațiile de utilizare a metotrexatului

Pacientele care vor urma tratamentul cu metotrexat trebuie să-și exprime acordul pentru tratamentul medical prin consimțământ scris, să revină la control la fiecare 6 săptămâni, să nu consume alcool cel puțin 7 zile după terminarea tratamentului, să nu alăpteze, să nu se expună la soare (poate declanșa dermatită), să nu urmeze tratament concomitent cu AINS, aspirină, penicilină, trimetoprim, diuretice, antimalarice, suplimente de acid folic, ciclosporine, retinoizi și să întrerupă activitatea sexuală deoarece poate declanșa ruperea sarcinii ectopice [6, 45].

Conform Protocolului clinic național „Sarcina ectopică” [33] precum și a prevederilor Protocolului „Grossesse extra-utérine” elaborat de CNGOF [39], sunt definite următoarele contraindicații:

- Instabilitate hemodinamică
- Semne de ruptură iminentă (durere abdominală severă și persistentă, hemoperitoneu > de 300 ml)
- Alterări de laborator (trombocitopenie, leucopenie, majorarea nivelului de creatinină și a enzimelor hepatice)
- Imunodeficiență, boală pulmonară activă, ulcer peptic, alcoolism
- Hipersensibilitate individuală la metotrexat

- Gravitate intrauterină în evoluție
- Alaptare
- Refuzul pacientei sau imposibilitate de a efectua procedura
- Acces dificil al pacientei la efectuarea procedurilor medicale intraspitalicești
- β -HGC > 5000 UI/L
- Masă ectopică > de 3,5 cm
- Activitate cardiacă prezentă
- Dorință a contracepției definitive
- Patologie tubară cunoscută ori FIV planificată
- Ineficacitatea terapiei conservatoare
- Scorul Fernandez > 13

Efectele adverse ale metotrexatului

Ca toate medicamentele, metotrexatul poate provoca reacții adverse la unele persoane. Efectele adverse ale metotrexatului pot fi hematologice (leucopenie, anemie, trombocitopenie), digestive (gingivite, stomatite, greață, vomă, anorexie), hepatice (creșterea marcantă a transaminazelor, ciroză sau fibroză hepatică în caz de tratament îndelungat), renale (insuficiența renală, cistite, hematurie), dermatologice (prurit, rash eritematos, fotosensibilitate, alopeție), neurologice (cefalee, somnolență, tulburări de vedere) și respiratorii (pneumonii). Dat fiind faptul că metotrexatul se administrează frecvent intramuscular, efectele secundare pot surveni la nivel local (abces, distrucția țesutului adipos) [21,28, 44, 47,48].

În studiile clinice efectuate în cadrul SE tubare tratate cu metotrexat (*tab. 4*) au fost raportate efecte adverse de gravitate ușoară și de gravitate medie, cele mai frecvente fiind pierderea poftei de mâncare (senzație de greață), vărsături, dureri de stomac, stomatite și creșterea valorilor enzimelor hepatice [29,21]. Menționăm că au fost raportate și cazuri foarte grave, dintre care 2 soldate cu deces, în urma administrării de metotrexat.

Consecințele asupra fertilității

Fertilitatea și riscul unei noi sarcini extrauterine depind de combinația individuală de factori de risc ai pacientei, cum sunt: starea trompelor uterine după o sarcină ectopică sau după o intervenție chirurgicală, vârsta și alți factori de risc.

Există puține studii care ar demonstra consecințele administrării metotrexatului în SE tubară asupra fertilității. Conform unor date, tratamentul cu metotrexat nu are efecte negative asupra funcției ovariene. Dar totuși evoluția ulterioară a pacientelor cu antecedente de sarcină extrauterină este nefavorabilă în majoritatea cazurilor, aproximativ jumătate rămân sterile, iar 15% vor recidiva.

Riscul de recurență pare să fie același, atât pentru tratamentul medical cât și chirurgical [19,28,45].

Un studiu randomizat, evaluând fertilitatea femeilor după tratamentul unei SE tubare a fost publicat de către Fernandez și colab. [13] în 2013. Randomizarea a fost efectuată între tratamentul cu metotrexat și sal-

Efectele adverse raportate în studiile clinice în urma administrării metotrexatului în SE tubară

<i>Recomandări</i>	<i>Vârsta pacientei și antecedente</i>	<i>Doza de administrare</i>	<i>Efectele adverse</i>
Salouage, 2013 [42]	32	75 mg	Aplazie medulară, hiperpigmentarea pielii, insuficiență hepatică, insuficiență renală. Șoc septic urmat de deces.
Kelly et al., 2006 [20]	- Insuficiență renală	50 mg/m ² i/v	Deces în urma administrării de MTX la z20.
Teal, 2006 [46]	- Insuficiență renală	50 mg/m ² i/m	Evoluție favorabilă după 16 zile de reanimare.
Willner et al., 2014 [50]	21 Insuficiență renală	100 mg i/v	Agranulocitoză, trombopenie, erupții cutanate. Evoluție favorabilă.
Gungor Ugurlucan, 2013 [15]	33	75 mg i/m	Pancitopenie, diaree, alopeție, dermatită. Evoluție favorabilă
Dasari et Sagili, 2012 [7]	25 35 kg	50 mg(zilele 1, 3, 5, 7) + acid folic	Pancitopenie, greață, vomă, erupții cutanate. Evoluție favorabilă.
Wackowski et English,, 2010 [49]	26	50 mg i/m	Fototoxicitate 12 h după administrarea de MTX. Evoluție favorabilă.
Straka et al., 2004 [43]	34	75 mg i/m	Reacție de hipersensibilitate (urticarie, edeme ale feței, compresie toracică). Evoluție favorabilă la administrarea de antihistaminice.

pingectomie + metotrexat. Rezultatele obținute timp de 2 ani au arătat că nu există diferențe semnificative nici pentru recidiva unei SE, nici pentru fertilitatea spontană, indiferent care ar fi metoda de tratament.

În următoarea sarcină, efecuaarea ultrasonografiei în termen de la 6 până la 8 SA va confirma faptul că sarcina se dezvoltă în uter. Dacă după o SE femeia nu dorește să rămână gravidă, ea va solicita suplimentar sfatul medicului de familie pentru a alege o metoda potrivită de contracepție [4].

Metotrexatul și tratamentul chirurgical

Aproximativ 35 % dintre femeile cu sarcină extrauterină vor satisface criteriile pentru un tratament medical. La aceste femei, tratamentul cu metotrexat în doză corespunzătoare este la fel de eficace ca salpingectomia laparoscopică (82-95% MTX și 80-92% salpingectomie).

În cazul persoanelor care pot beneficia de tratament medical sau chirurgical, alegerea terapiei trebuie să fie ghidată de preferința pacientei, după o consiliere detaliată cu medicul specialist în ceea ce privește riscurile, beneficiile și prognosticul fiecărui tip de tratament [28].

Abordul minim invaziv, prin administrare de metotrexat, este de preferat datorită:

- convalescenței mai scurte ;
- aspectului economic ;
- stării de bine a pacientei.

Concluzie

Metotrexatul face parte din arsenalul terapeutic în gestionarea sarcinilor ectopice tubare. Cu toate ace-

tea, el nu este lipsit de efecte secundare, iar înainte de a prescrie tratamentul cu metotrexat regulile sale de utilizare trebuie bine definite.

Tratamentul medical cu metotrexat este mai puțin eficace decât tratamentul chirurgical, însă costul său scăzut și prognosticul favorabil privind calitatea vieții pacientelor face această opțiune terapeutică perfect legitimă în tratamentul sarcinii ectopice tubare. Schema de tratament cu o doză unică (50 mg/m²) este cea mai potrivită având în vedere efectele secundare minime.

Contraindicațiile metotrexatului în tratamentul sarcinii ectopice tubare sunt stabile, cu excepția nivelului seric inițial de β-hCG, care nu are o valoare strictă, dar este situat sub 5000 UI/ L. Monitorizarea ulterioară a pacientei este foarte importantă. Evoluția pacientelor tratate medicamentos trebuie monitorizată săptămânal prin determinarea concentrației serice de β-hCG și efectuarea ultrasonografiei.

Succesul tratamentului medicamentos cu metotrexat evită riscul intervenției chirurgicale pe trompa uterină. În același timp, tratamentul medicamentos nu afectează fertilitatea.

Bibliografie

1. **A.Abbara** . Grossesse extra-utérine . Obstet. Gynecol ., 2008
2. **A.Gervaise, H.Fernandez** . Prise en charge diagnostique et thérapeutique des grossesses extra-utérines. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39S, F17-F24.

3. **A.Gervaise, H.Fernandez.** Le méthotrexate dans le traitement médical des grossesses extra-utérines non rompues. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2003 ; 32 :420-425
4. **A.J.Kelly MRCOG, MC.Sowter MRCOG and J.Trinder MRCOG.** An ectopic pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Published in August 2010 (review date: 2014)
5. **Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS ;** Genève : Organisation mondiale de la Santé.
6. **D.Voicu, O.Munteanu, C.Berceanu, Monica M. Cîrstoiu.** Principii de tratament cu metotrexat al sarcinii extrauterine necomlicate. Secția de Obstetrică- Ginecologie III a Spitalului Universitar de Urgență București 2. Clinica 2 Obstetrică- Ginecologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova.
7. **Dasari P, Sagili H.** Life-threatening complications following multidose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy. *BMJ Case Rep* 2012:2012.
8. **Dilbaz S, Caliskan E, Dilbaz B, Degirmenci O, Haberal A.** Predictors of methotrexate treatment failure in ectopic pregnancy. *J Reprod Med* 2006; 51:87—93
9. **DuBois D, DuBois E.** A formula to estimate the surface area if height and weight be known, *Arch Int Med* 1916, vol17:863-871.
10. **Elito J, Reichmann AP, Uchiyama MN , Camano L.** Predictive score for the systemic treatment of unruptured ectopic pregnancy with a single dose of methotrexate. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 67:75—9.
11. **F.Cunningham , J.Leveno, L.Bloom, Y.Spong, S.Dashe, L.Hoffman, M.Cassey, S.Sheffield.** Williams Obstetrics, 24th edition.
12. **F.Stamatini.** Obstetrica si ginecologie, Vol I , Editura ECINOX, 2003.
13. **Fernandez H, Capmas P, Lucot JP, Resch B, Panel P , Bouyer J, et al.** Fertility after ectopic pregnancy: the DEMETER randomi-zed trial. *Hum Reprod* 2013; 28:1247—53.
14. **G.Paladi.** Obstetrică patologică: manual: Vol. 2 . Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”. – Chișinău: Medicina, 2007.
15. **Gungor Ugurlucan F.** Febrile neutropenia following single dose methotrexate for medical management of ectopic pregnancy: casereport. *Turkiye Klinikleri Jinekoloji Obstrtrik* 2013; 23:258—60.
16. **H. Fernandez .**Traité de gynécologie. MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION , 2005.
17. **H. Marret, A. Faucnnier, G. Dubernard, H. Misme, L. Lagarce, M. Lesavre, H. Fernandez, C. Mimoun, C. Tourette, S. Curinier, B. Rabishong, A. Agostini.** Etats des lieux et expertise de l'usqge hors AMM du methotrexate en gynécologie- obstétrique : travail du CNGOF. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 , 44 , 230-236.
18. **H. Misme, A. Agostini, G. Dubernard, C. Tourette.** Indications du méthotrexate en gynécologie en dehors du traitement de première intention des grossesses extra-utérines tubaires. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 , 44 , 220-229.
19. **Juneau C, Bates.** Reproductive Outcomes After Medical and Surgical Management of Ectopic Pregnancy. *Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2012;55(2):455-60.
20. **Kelly H, Harvey D , Moll S.** Acautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:439-41.
21. **L. Lagarce, M.Zenut, P.Laine – Cessac.** Pharmacologie du méthotrexate. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015, 44, 203-211.
22. **L. Mignini.** Interventions en cas de grossesse extra-utérine de localisation tubaire. Commentaire de la BSG (dernière mise à jour : 26 septembre 2007).
23. **L.Marpeau avec la collaboration du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF), Collège national des Sages-femmes.** Traité d'obstétrique. Editeur MASSON, 2010.
24. **Lecuru.F, Querleu .D, Buchet Bouverne.B, Subtil.D.** The effect of tubal injection of methotrexate on fertility in the rabbit. *Fertil Steril*, 1992; 81 : 422-4.
25. **Lipscomb G.H., McCord M.L, Stovall T.G, Huff G, Portera S.G, Ling F.W.** Predictors of success of methotrexate treatment in women with tubal ectopic pregnancies. *N Engl J Med* 1999; 341:1974—8.
26. **Lipscomb GH, Givens VA, Meyer NL, Bran D.** Previous ectopic pregnancy as a predictor of failure of systemic methotrexate therapy. *Fertil Steril* 2004; 81:1221-4.
27. **M.Lesavre, S.Curinier, P.Capmas, B.Rabischong, H.Fernandez.** Utilisation du méthotrexate dans les GEU tubaire. *Jurnal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2015 , 44, 212-219.
28. Medical management of ectopic pregnancy. WOMEN AND NEWBORN HEALTH SERVICE. Clinical GUIDELINES. King Edward Memorial Hospital. Perth Western Australia, 2015.
29. Metotrexat. Prospect și informații pentru utilizator, Martie 2012.
30. **Mh. ALAMI , Z. TAZI .** GROSSESSE EXTRA UTÉRINE G.E.U. a propos de 25 cas. Aspects thérapeutiques et revue de la littérature. *Médecine du Maghreb* 1998 n°70.
31. **Mol, F.; Mol, B.W.;** Ankum, W.M.; Van Der Veen, F.; Hajenius, P.J. (2008). “Current evidence on surgery, systemic methotrexate and expectant management in the treatment of tubal ectopic pregnancy: a systematic review and meta-analysis”. *Human Reproduction Update* 14 (4): 309–19. doi:10.1093/humupd/dmn012. PMID 18522946.
32. **Nowak-Markwitz E, Michalak M,Olejniak M,**

Spaczynski M. Cut-off value of human chorionic gonadotropin in relation to the number of methotrexate cycles in the successful treatment of ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 2009; 92:1203-7

33. O.Cerनेchi, L.Tihon, L.Stavinskaia. “Sarcina ectopica”. Protocol Clinic National, PCN – 234, Chişinău 2015.

34. P. Barbarino-Monnier. Les traitements médicaux des grossesses extra-utérines. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tome XXI publié le 3.12.1997.

35. P. Madelenat, F. Goffinet, M. Dreyfus. Prise en charge de la grossesse extra-utérine. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2003; 32 (supplément au n°7): 3S6-3S112.

36. P.Mares, G.Body, E.Daraï, D.Luton. Gynécologie-Obstétrique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) , 3ème édition, ELSEVIER MASSON, 2015.

37. Potter MB, Lepine LA, Jamieson DJ. Predictors of success with methotrexate treatment of tubal ectopic pregnancy at Grady Memorial Hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:1192—4.

38. Protocol clinic institutional. “Tratamentul sistemic cu metotrexat în sarcina ectopică”.

39. Protocoles en Gynécologie-Obstétrique. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, ELSEVIER / MASSON, 2015 .

40. R.Garry, A.Kelly. The management of tubal pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Guideline No.21 , May 2004, Reviewed 2010.

41. Sagiv R, Debby A, Feit H, Cohen Sacher B, Keidar R, Golan A. The optimal cut-off serum level of human chorionic gonadotropin for efficacy of methotrexate treatment in women with extrauterine pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 116:101—4.

42. Salouage I. Fatal multiorgan toxicity induced by low dose methotrexate for evacuate an ectopic pregnancy. *Drug Saf* 2013; 36:871

43. Straka M, Zeringue E , Goldman M. A rare drug reaction to methotrexate after treatment for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1047—8.

44. T. HARVE. La grossesse extra-utérine. Traitement médical : techniques, avantages et inconvénients. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français . Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale. Volume 2010.

45. Tanaka T, Hayashi H, Kutsuzawa T, Fujimoto S, Ichinoe K. Treatment of interstitial ectopic pregnancy with methotrexate : report of a successful case. *Fertil Steril*, 1982; 37 : 851-2.

46. Teal SB. A cautionary tale: fatal outcome of methotrexate therapy given for management of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1420—1[author-reply1421].

47. The American Society of Health-System Pharmacists. “Methotrexate”. Retrieved 3 April 2011.

48. V.Ghicavii. Medicamentele – baza farmacoterapiei raşionale. Chişinău, 2013.

49. Wackowski J, English 3rd JC. Atypical methotrexate-induced ultraviolet recall phenomenon during the treatment of ectopic pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63:e10-1.

50. Willner N, Storch S, Tadmor T, Schiff E. Almost a tragedy: severe methotrexate toxicity in a hemodialysis patient treated for ectopic pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70:261—3

51. Хитров М.В., Охапкин М.Б., Ильяшенко И.Н. Внематочная беременность. Ярославль: ЯГМУ, 2003

Diana Madan
**TERATOAMELE MATURE CHISTICE LA COPII ȘI ADOLESCENTE.
REVIUL LITERATURII**

IMSP Institutul Mamei și Copilului (Director – dr. șt. med., conf. univ. S. Gladun)

SUMMARY

MATURE CYSTIC TERATOMAS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. REVIEW OF LITERATURE

Key words: ovarian dermoid cyst, mature ovarian teratoma, child, adolescent.

Mature cystic teratomas are the most common benign germ cell tumors of the ovary in children and adolescents, being known as dermoid cysts because of the overall predominance of skin elements. There are often detected occasional on exam or imaging. The author describes review of the literature contains complications and peculiarities of ovarian dermoid cysts, diagnostic methods and contemporary principles of treatment at this age.

РЕЗЮМЕ

ЗРЕЛЫЕ КИСТОЗНЫЕ ТЕРАТОМЫ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ключевые слова: дермоидная киста яичника, зрелая кистозная тератома яичника, ребенок, подросток.

Зрелые кистозные тератомы являются наиболее распространенными доброкачественными опухолями зародышевых клеток яичника у детей и подростков, известной как дермоидная киста, из-за преобладающих кожных элементов. Данные опухоли зачастую обнаруживают случайно при гинекологическом или радиологическом обследовании. Автор приводит обзор литературы включающий современные методы диагностики, особенности хирургического лечения и осложнения у данной категории больных.

Teratoamele mature chistice (TMC) sunt cele mai răspândite tumori cu celule germinale benigne ale ovarului, fiind cunoscute și sub denumirea de chisturi dermoide, din cauza elementelor din piele ce predomină în structura lor [1,2]. TMC reprezintă 20% din toate tumorile ovariene la adulți și 50% din toate tumorile ovariene la copii [1,3]. Incidența lor este raportată de 1.2-14.2 de cazuri la 100.000 de persoane de gen feminin pe an [4,5], cu vârsta cuprinsă între 20 și 40 de ani [6]. TMC sunt bilaterale în aproape 12% [6,7] din cazuri, totodată incidența TMC unilaterale se atestă mai frecvent pe partea dreaptă - în 72% de cazuri [8].

TMC sunt adesea asimptomatice, ele fiind depistate la examenul de rutină. Cu toate acestea, durerea din regiunea pelviană sau alte semne nespecifice pot fi prezente în minoritate la pacientele tinere.

Metoda radiologică primară de diagnosticare a teratoamelor ovariene este ultrasonografia, care permite evaluarea localizării, dimensiunilor și structurii formațiunii. La examenul ultrasonografic, TMC pot prezenta o varietate ca aspect, fiind caracterizate ecogenic prin materialul glandelor sebacee și calcifiere. Descrierile pot varia de la o leziune chistică clasică, cu un tubercul ecogenic dens (care reprezintă nodulul Rokitansky) (Fig.1), proiectând în lumenul chistului, la o tumoare cu zona ecogenic

difuză sau parțial ecogenic din cauza conținutului de glande sebacee și păr sau până la multiple benzi ecogenic subțiri cauzate de păr din cavitatea chistului [9-11].

Modele ecografice specifice, cum ar fi „ecouri în bandă subțiri” și „modele de ecou dense” au fost asociate respectiv cu prezența de păr/fluid apos în chisturi și sebum (cu sau fără păr) [9].

În descrierea TMC la examenul ultrasonografic sunt atribuite trei caracteristici specifice care ar putea fi utile în diagnosticul acestora [10-13]. Principala caracteristică este o leziune chistică cu un tubercul dens ecogenic (nodulul Rokitansky) care se extinde în lumenul chistului. Al doilea tip este caracterizat printr-o masă difuză cu o zonă ecogenică care, de obicei, demonstrează atenuarea ultrasonoră datorită materialului sebaceu și a părului din cavitatea chistului. Al treilea model este caracterizat prin benzi ecogenic multiple și fine, determinate de părul din cavitatea chistului. Ecogenitatea difuză în aceste tumori este cauzată de amestecul dintre păr și fluidul chistului. Doar sebumul din interiorul chistului poate fi hipo- sau anecogen. Nivelurile de grăsime rezultă din sebumul flotant deasupra fluidului apos, care apare mai mult ecogenic decât nivelul de sebum [10-13].

Dincolo de aspectul clasic, TMC se prezintă sub formă de „bile plutitoare”, fiind compuse din resturile



Fig. 1. Ultrasonografie: formațiune chistică cu prezența nodului ecogen (tuberculul Rokitansky) publicat precedent [34]



Fig. 2. Tomografie computerizată: formațiune chistică pelviană cu componentă dentară

glandelor sebacee, stratului epidermic și a părului. Chiar și fără confirmare patologică, prezența "bilelor plutitoare" este patognomonică pentru un teratom benign [14]. Aceste structuri sferice sunt de aproximativ 1-3 cm în diametru și pot fi mai mult de 100 [15].

O altă metodă radiologică caracterizată printr-o sensibilitate excelentă în detectarea TMC este tomografia computerizată (TC) (Fig. 2). La examenul TC, subțierea (atenuarea) grăsimilor într-un chist ovarian unilocular sau multilocular prezintă un semn de diagnostic al teratoamelor chistice mature și s-au dovedit a fi prezente în 84-93% din cazuri [16,17]. Grăsimile sunt ușor de descris, îndeosebi dacă sunt în proporție mare, permițând astfel măsurarea densității (în mod tipic - 20 UH sau mai puțin). Smocuri de păr sunt specifice și prezente în 65% din cazuri [16]. Când părul este amestecat cu sebum, formațiunea poate avea o densitate radiologică mai mare decât cea a grăsimii (densitatea apei de până la +8 UH). Până la etapa actuală, cele mai bune modele sugestive la TC sunt chistul ovarian cu conținut de grăsime și/sau identificarea protuberanței Rokitansky. Buy S.N. și colab. [16] au raportat că dintele sau calcificarea este prezent în 56% din cazuri, iar grăsimile, respectiv, în 93% din cazuri.

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este metoda de elecție în diagnosticul teratoamelor mature la copii și adolescente. La IRM, componentul sebaceu al chisturilor dermoide are o intensitate foarte ridicată a semnalului T1W, similar cu grăsimile retroperitoneale. Intensitatea semnalului componentului sebaceu pe imaginile T2W este variabilă, de obicei, aproximativ ca la țesut adipos [1]. Calcificările și dinții prezintă intensitate scăzută la T1W și T2W. Nakayama T. și colab. (2005) au demonstrat că

teratoamele chistice mature au tendința de a prezenta o intensitate a semnalului semnificativ mai mare pe imagini de difuziune și având zone joase ale CDA (coeficient de difuziune aparent) decât chisturile endometriale și alte neoplasme benigne și maligne. Acest rezultat a fost atribuit substanței de keratină din interiorul tumorilor [17,18].

În baza unor studii, s-a constatat că TMC, din cauza compoziției heterogene histologice, sunt însoțite de valori ridicate ale unor markeri tumorali, cum ar fi CA19-9 și CA125 [19-21]. Conform unor date, valorile elevate ale markerului CA-125 în chistul dermoid se pot datora implicării peritoneale, cum ar fi boala inflamatorie pelviană sau endometrioza [22].

Valorile crescute ale antigenului carbohidrat Ca19-9 sunt constatate, în special, în tumorile tractului gastrointestinal, dar poate fi, de asemenea, și în cazul afecțiunilor benigne. În acest caz Ustunyurt E. și colab. sugerează că CA19-9 este un marker potențial pentru diagnosticul de TMC [20]. Unii autori consideră determinarea în comun a markerilor CA19-9 și CA-125 ca fiind un instrument util pentru determinarea naturii tumorii pelviene asociate cu niveluri ridicate ale CA 19-9 [19,23]. În studiile efectuate s-a constatat că nivelurile CA19-9 pot fi folosite ca un marker pentru supravegherea postoperatorie a afecțiunilor benigne și de asemenea pentru recurența teratoamelor chistice mature [24].

Ulkumen BA. și colab. (2013) au sugerat ideea că nivelurile crescute ale CA 19-9 pot fi rezultatul ruperii chistului dermoid [25]. Creșterea concentrației acestui marker tumoral poate fi, de asemenea, legată de torsiunea ovariană și gradul de necroză al ovarului [26].

Aproximativ 1-3% din chisturile dermoide pot da complicații cu transformare malignă. Totodată, nive-

luri ridicate ale CA-125 și CA 19-9 se atestă în cazul carcinomului cu celule scuamoase care rezultă din chistul dermoid [22]. Alte studii publicate au demonstrat că malignizarea nu este legată de nivelurile elevate ale markerului CA19-9 și la pacientele cu TMC nu sunt asociate cu transformarea malignă [23].

Chisturile dermoide se măresc în volum treptat - 1.67-1.8 mm/an [27]. Nu este clar din ce motiv aceste formațiuni încep să sporească în dimensiuni. S-a sugerat că o creștere de estrogeni și progesteron stimulează componenta glandei sebacee a acestor tumori, astfel se poate explica mărirea în dimensiuni după pubertate și stoparea după menopauză [28]. TMC vor fi supuse unui tratament chirurgical în cazul, în care acestea devin simptomatice sau în cazul în care dimensiunea lor este >5 cm sau rata de creștere este de >2 cm/an [27,29,30].

Managementul recomandat în chisturile dermoide este excizia chirurgicală. În trecut, ovariectomia a fost realizată în mod tradițional în cazul dimensiunilor mari ale chistului, suspjecției de malignizare și prezenței de torsiune [28-31].

La etapa actuală, metoda optimă de tratament pentru copii și adolescente este chistectomia, care permite păstrarea țesutului ovarian. Procedura se efectuează fie prin metoda minim invazivă – laparoscopie, fie prin laparotomie, în funcție de mărimea formațiunii [32,33]. Chirurgia laparoscopică oferă avantaje față de laparotomie, inclusiv vizualizarea întregului pelvis, reducerea timpului de anestezie, perioadă de spitalizare mai scurtă, recuperare rapidă și rezultate cosmetice bune [33-35]. Dezavantajele laparoscopiei includ timpul intervenției mai îndelungat, cost înalt, precum și alte riscuri unice pentru chirurgia laparoscopică [35,36]. Abordarea chirurgicală aleasă este în mare parte dependentă de experiența operatorie. Cu toate acestea, laparotomia este preferată în cazurile formațiunilor mari cu localizare bilaterală sau cu tumori suspecte de malignitate.

Macroscopic, teratoamele chistice mature apar, de obicei, ca tumori chistice uniloculare cu conținut sebaceu, care este sub formă lichidă la temperatura corpului și semisolidă la temperatura camerei [37]. De asemenea ar putea să apară ca formațiuni multiloculare cu numeroase septuri și, mai rar, ca tumori solide (aproximativ 6% din cazuri) [16].

Riscul exteriorizării conținutului chistului este raportat ca fiind 40-50% în timpul chistectomiei laparoscopice, comparativ cu 10-15% în timpul laparotomiei [29, 30]. În pofida acestui risc crescute de ruptură, în literatura de specialitate, incidența peritonitei chimice la adulți a fost estimată în 0.2% cu efectuarea unui prim lavaj excesiv imediat [35,36]. Unele studii sugerează că laparoscopia este asociată cu aderențe postoperatorii mai puține în comparație cu laparotomia [38].

Tehnicile moderne ale laparoscopiei asigură enuclearea chistului întreg înainte de disecția lui, cu

plasarea într-un container din plastic "endo-bag", ce permite evitarea rupturii intra-abdominale. Cu toate acestea, chisturile dermoide recidivează după tratamentul chirurgical. La adulți, rata de recurență a fost raportată în funcție de abordul chirurgical. Chirurgia laparoscopică este raportată cu o rată de recurență de 4%, în timp ce laparotomia are o rată de 0% după 2 ani de supraveghere postoperatorie la adulți [32,36,38].

Datele lui. Rogers EM. și colab. [40] au estimat o cotă a recidivelor de 10% la adolescentele tratate cu chistectomie ovariană. Aceste date demonstrează o rată de reparație mai mare decât la adulți, fapt demonstrat de către Laberge PY. și colab. [39] unde rata a constituit 4%.

Este absolut necesar ca tehnica aplicată în timpul chistectomiei laparoscopice să fie meticuloasă pentru a realiza rezecția completă a formațiunii. De asemenea, experiența chirurgului reprezintă un factor decisiv [40]. Spre deosebire de datele lui Laberge PY. și colab. la populația pediatrică, Templeman CL. și colab. [29] au demonstrat că nu există nici o diferență semnificativă în rata de recurență dintre pacientele tratate inițial cu laparoscopie sau laparotomie [39]. Cu toate că rata de recurență pare a fi mai mare la copii și adolescente decât la adulți, în studiul efectuat de către Rogers E. [40] s-a demonstrat că numai 3% din toate chisturile dermoide au necesitat tratament chirurgical suplimentar. Autorii acestui articol au menționat că sunt necesare studii suplimentare pentru înțelegerea etiologiei reparației chistului dermoid și pentru unele cazuri de recidivă care necesită intervenție chirurgicală suplimentară cu recurență bilaterală mare, în timp ce altele nu necesită. Miuyki Harada și colab. [41] în studiul său au prezentat 3 factori predictivi ai recurenței – vârsta tânără, dimensiunile mari ale chistului (> 8 cm) și localizarea bilaterală.

Rata de ruptură spontană a teratomului chistic matur este joasă (1.2-3.8%), acest fapt este datorat capsulei groase a chistului. În timpul rupturii are loc eruperea conținutului sebaceu lichefiat în caviata peritoneală provocând unele complicații, cum ar fi peritonita acută sau peritonita granulomatoasă cronică [40,42].

Peritonita acută chimică este cauzată de ruptura bruscă a conținutului tumoral, care apare spontan sau, cel mai des, în asociere cu torsiunea, trauma, infecția sau nașterea [43]. Dacă la examenul imagistic se determină peretele tumoral aplatizat sau discontinuu acesta este un semn al unei rupturi de teratom, ce se poate manifesta prin ascită și infiltrate epiploice difuze sau locale.

Peritonita granulomatoasă cronică rezultă din eliminarea lentă a conținutului chistului dermoid, fiind caracterizată prin implanturi multiple și mici pe peritoneu, aderate dens, și prin ascită care simulează carcinomatoza sau peritonita tuberculoasă. Câteo-

dată implanturile grăsoase pot fi depistate în cavitatea peritoneală, în acest caz prezintă un semn de diagnostic [44].

Torsiunea este cea mai frecventă complicație asociată cu teratoamele chistice mature (**Fig. 3**). Rata de torsiune a fost raportată de la 3% la 16% [44,45]. Cele mai frecvente manifestări clinice ale torsiunii sunt durerile în regiunea pelviană localizate pe dreapta sau stânga, însoțite cu grețuri, vomă, depistarea unei mase abdominale sensibilă palpator [46]. În unele cazuri se atestă sporadic febra, aceasta fiind un argument pentru necroza ovarului torsionat. Torsiunea pediculului ovarian produce stază în circulație, care obstrucționează inițial fluxul venos [43]. Gradul modificărilor ische-



Fig.3. Teratom ovarian stâng cu torsiune (poză intraoperatorie) publicat precedent [34]

Teratoamele chistice parazitare sunt rare, incidența lor raportată fiind de 0.4% din totalul teratoamelor ovariene [47]. Au fost propuse trei teorii principale pentru a explica localizarea extragenitală a teratomului. Prima ar fi că teratomul epiploic primar a apărut în urma migrării unor celule germinale de-a lungul intestinului primitiv înspre creasta genitală și stopării lor la nivelul mezenterului dorsal, care ulterior devine omentul mare. A doua teorie este că teratomul rezultă din ovarul supranumerar în epiploon. Până la etapa actuală au fost constatate două cazuri de ovar supranumerar la o fetiță de 5 și la alta de 4 ani [48,49]. Cea de a treia teorie, acceptată de un număr mare de savanți este că are loc amputarea și replantarea teratomului ovarian pe oment. S-a demonstrat că torsiunea nu interferează în acest caz cu dereglarea fluxului sangvin al organului implicat, care poate duce la congestie venoasă și o inflamație aseptică a peretelui tumorii [46,47]. Într-o fază acută, datorită întreruperii alimentării cu sânge arterial, se poate instala necroza, urmată de atrofiere. În caz de episod subacut sau cronic, tumora poate deveni aderentă la structurile adiacente, cu dezvoltarea unei

noii circulații colaterale. În astfel de cazuri are loc detașarea completă a tumorii de la pediculul ei devenind un teratom parazitare [47,50]. Transformarea malignă apare la 0,17-2% din cazuri și poate afecta oricare dintre cele trei straturi de celule germinale, inclusiv ectodermul, mezodermul și endodermul [43]. Componenta epitelială a teratoamelor chistice mature se transformă în mod obișnuit în carcinoame cu celule scuamoase (mai mult de 80% din cazuri) [51]. Au fost raportate de asemenea și alte neoplasme, inclusiv adenocarcinoame [52], tumori carcinoide de grad scăzut [53], tumori neuroendodermale, melanoame maligne [54], oligodendrogliomul, carcinomul papilar tiroidian [55] și extrem de agresive – sarcoamele [56, 57]. Cele mai multe cazuri sunt descoperite accidental la examenul microscopic ca focare de celule scuamoase ale carcinoamelor benigne, care apar din teratoame chistice. Cele mai multe dintre aceste cazuri sunt diagnosticate după vârsta de 40 de ani și în cazul chisturilor mai mari de 10 cm [58]. Aproximativ 80-85% din transformările maligne au fost raportate ca fiind carcinoame cu celule scuamoase [59]. Printre copii și ado-



Fig.4. Chistul enucleat

lescente, 1-2% din teratoame s-au dovedit a fi maligne [29,59,60].

TMC aparțin unui grup de tumori ale celulelor germinale și sunt compuse din țesuturi bine diferențiate derivate din trei straturi de celule germinale pluripotente: ectoderm (derivați ai pielii și ai țesutului neuronal), mezoderm (țesut adipos, osos, cartilajinos, muscular) și endoderm (țesut gastro-intestinal, epiteliul bronșic, țesut tiroidian) [63]. De regulă TMC ovariene conțin o cantitate variabilă de material sebaceu, păr și resturi descumate. Pot fi găsite o categorie rară de țesuturi histologice, așa cum ar fi renale, suprarenale, țesuturi prostatice etc. [44]. Pereții chistului sunt ta-

pețați cu epiteliu scuamos, unde se găsesc foliculi de păr, glande ale pielii, mușchi și alte țesuturi. Există o protuberanță ce se proiectează în cavitatea chistului cunoscută sub denumirea nodulul Rokitansky, fiind prezent în 92% din chisturile dermoide [1,44]. Cea mai mare parte a părului se află, de obicei, în această protuberanță, iar când sunt prezente țesuturi osoase sau dinți, ele sunt localizate în interiorul acestui nodul. Grăsimile în lumenul chistului sunt prezente în 93% dintre cazuri, ele provenind din materialul glandelor sebacee sau, mai rar din, țesutul adipos (**Fig.5A,B**). Aceasta este cea mai specifică reprezentivă imagine a TMC [16, 64].

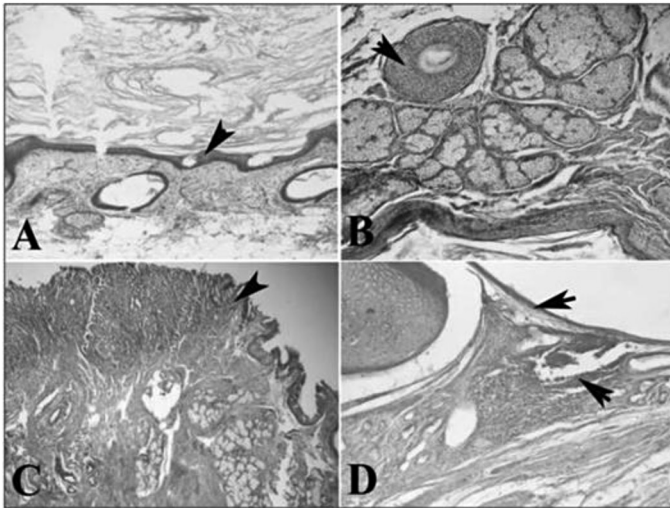


Fig. 5. Aspecte microscopice de ansamblu ale structurilor chistice ale chistului dermoid $\times 100$ (colorație H&E).
publicat precedent [34]

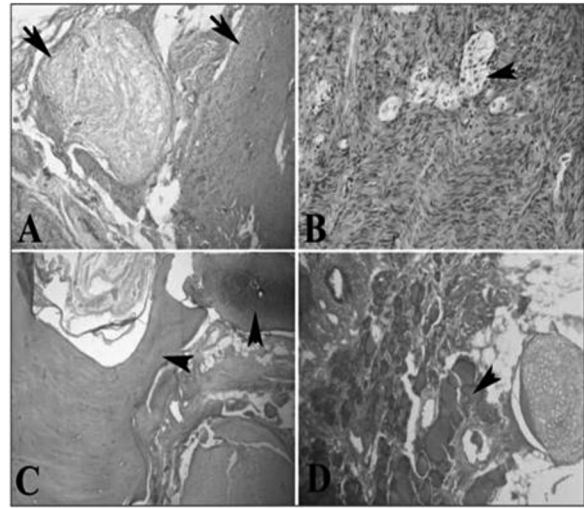


Fig. 6. Aspect microscopic al componentelor structurale solide ale chistului dermoid $\times 100$ (colorație H&E).

Țesutul ectodermal (derivat din piele și țesutul nervos (**Fig.6A**)) este prezent permanent. Țesutul mezodermal (țesut adipos, osos, muscular (**Fig.6B**), cartilajinos (**Fig.6C**)), este depistat în peste 90% din cazuri (**Fig.6**). Într-o treime din cazuri sunt observați dinți și în majoritatea cazurilor se depistează țesut endodermal (de exemplu, gastro-intestinal (**Fig.5C**), epiteliu bronșic și țesut tiroidian (**Fig. 6D**)) [1,44,64]. Microscopic, 100% dintre tumori au derivați ectodermali, structuri mezodermale în 93%, derivați endodermali în 71% [63-66]. Alte componente întâlnite într-un teratom pot include dinți, grăsime și material sebaceu. Robboy SJ. și Scully RE. au efectuat o analiză a conținutului teratoamelor și au prezentat apariția tuturor claselor de dinți [66]. Wollin E. și Ozonoff M. raportează, de asemenea, apariția dinților în curs de dezvoltare care sunt ușor identificabili la nivel radiografic [65]. Teratoamele uneori se pot prezenta sub forme imperfecte ale mandibulei sau de structuri ale corpului uman (homunculus). Cuvântul latin "homunculus" înseamnă – corp uman în miniatură [67]. Pentru prima dată teratomul filiform (fetiform) a fost

descriș de către Merkel în secolul al XIX-lea. [68,69]. În literatura de specialitate s-au descriș 25 de cazuri cu prezența homunculusului la pacienți cu vârsta de treizeci și patruzeci de ani [69]. Abott TM și colab. (1984) au descriș un caz similar la o pacientă în vârstă de 9 ani, la care i-a fost înlăturată o formațiune ovariană necrotizată, fiind compusă dintr-un chist cu pereți subțiri, cu conținut de structură filiformă. Polul cranian al chistului rupt era căpșușit cu piele și cu o membrană fibroasă străvezie asociată cu părul lung, întunecat și pigmentat. Restul structurii filiforme era acoperit cu lanugo. Au fost prezente rudimente ale membrilor superioare. La polul caudal au fost depistate două extremități, care au inclus picioare, degetele de la picioare și unghii. Examinările radiologice au relevat fragmente ale scalpului, vertebrelor și ale membrilor. La examenul microscopic s-a depistat țesut cerebral primitiv la baza cavității cefalice și a măduvei spinării pe întreaga lungime a trunchiului, cu ganglioni și nervi periferici. Țesutul notocordal a fost asociat cu un singur corp vertebral. Această pacientă este una dintre cele mai tinere care au fost raportate cu un

homunculus ovarian sau teratom filiform ("fetiform"). Organele viscerale și mușchii scheletici erau absenți. Exemplul descris este printre foarte puținele cazuri înregistrate în literatura de specialitate și reflectă cel mai înalt grad de dezvoltare organizată expusă de către o singură celulă germinală în curs de neoplazie [70].

Chisturile epidermoide ale ovarelor sunt leziuni benigne extrem de rar întâlnite [71,72]. Acestea sunt umplute cu flocoane de keratină și sunt căptușite exclusiv din epiteliu stratificat scuamoas matur, însă se deosebesc de teratoamele chistice mature prin lipsa foliculilor de păr și a glandelor sebacee. Au fost efectuate studii comparative ale chisturilor epidermoide și a componentelor epiteliale ale tumorilor Brenner. Rezultatele lor sugerează că chistul epidermoid provine din celulele epiteliale de tipul celor întâlnite în tumorile Brenner [72]. Tumorile epidermoide ovariene în formă pură constituie mai puțin de 1% din tumorile epiteliale ovariene [73]. În timp ce unii autori au raportat cazuri de chist epidermoid în asociere cu tumorile epiteliale, Azena A. și colab. au descris un caz în combinație cu o tumoră cu celule germinale de ovar [74]. Fan LD. și colab., într-un studiu, ce a inclus opt cazuri, au arătat că chisturile ovariene epidermoide reprezintă teratoame monodermale și ar trebui să fie clasificate în mod corespunzător [75]. Se presupune că chisturile epidermoide nu sunt la fel de rare cum sugerează unii autori, fiind probabil diagnosticate greșit ca chisturi dermoide [72, 74, 75]. Cazuri de chist epidermoid la copii nu au fost descrise în literatura de specialitate.

Chistul dermoid format din cel puțin 50% din țesut folicular tiroidian este cunoscut sub denumirea de struma ovarii [76-78]. Pentru prima dată a fost descris de către Von Klden în 1895 și Gottschalk în 1899. Struma ovarii este cel mai frecvent tip de teratom monodermal și reprezintă aproximativ 2% din totalul teratoamelor ovariene [79] sau 0,3% până la 1% din tumorile ovariene solide [78,79]. Struma ovarii, de obicei, se prezintă ca o leziune multichistică cu o suprafață lobulată cu un anumit grad de componente solide inclusiv pereții septați sau chisturi îngroșate și are ocazional o componentă solidă [80]. Între 5% și 12% din struma ovarii sunt estimate a fi funcționale [77], în timp ce doar 5% sunt maligne. [77,81]. Acest neoplasm se depistează în special la femeile cu vârste cuprinse între 40 și 60 de ani [78]. Cu toate acestea au fost raportate cazuri de struma ovarii la pacienți tineri cu vârsta de 6, 16 și 17 ani [78,82]. Struma ovarii manifestă semnele clinice de hipertiroidism ce pot apărea de la 5% până la 8% din cazuri [83,84]. Tratatamentul chirurgical constă fie în ovariectomie sau enuclearea tumorii, în cazul pacienților de vârstă reproductivă, cu scopul păstrării fertilității, care ar putea fi efectuată doar în anumite cazuri [85], cu monitorizarea postoperatorie atentă care include teste ale funcției tiroidiene.

Teratoamele ovariene sunt asociate cu o tulburare autoimună manifestată printr-un sindrom paraneopla-

zic [86, 87]. Această afecțiune a fost descrisă inițial în 1997 sub denumirea de „Encefalită paraneoplazică antireceptor N-metil-D-aspartat (NMDA) asociată cu teratom ovarian”. Este un sindrom recent descris cu simptome psihiatrice, convulsii, deficite de memorie, nivel scăzut de conștiență. Necesită adesea respirație asistată și prezintă sechele neurologice [87]. Patogeneza encefalitei antireceptor NMDA rămâne necunoscută. Se consideră, această tulburare constituie o encefalită limbică mediată de anticorpi [88]. Anticorpii antireceptor NMDA sunt produși de către sistemul imun după expunerea la țesutul neuronal ectopic [88,89]. Teratomul ovarian conține frecvent țesut neuronal, care declanșează un răspuns imun ca rezultat la producerea excesivă a acestor anticorpi. În consecință, anticorpii receptorilor NMDA provoacă leziuni severe ale creierului limbic [90-92].

Această tulburare se întâlnește cel mai frecvent la femeile tinere adolescente, dar s-au raportat cazuri și la bărbați și femei de toate vârstele. [93-95]. Au fost descrise cazuri la pacienți de vârstă ≤ 14 ani [94], în 6% de cazuri – s-a atestat o tumoră [95]. Diagnosticul de bază constă în determinarea definitivă a anticorpilor anti-NMDA în sânge sau de preferință în lichidul cefalorahidian (LCR) [96], iar depistarea teratomului ovarian se va face cu ajutorul USG, TC sau al IRM. Managementul encefalitei antireceptor NMDA este axat pe imunoterapie (cu doze mari de corticosteroizi, imunoglobuline, plasmafereză, preparate antiinflamatoare) cu detectarea și îndepărtarea tumorii [97]. Indiferent de tabloul clinic inițial sever, prognosticul encefalitei anti-receptor NMDA este în general favorabil. S-a raportat că aproximativ 75% din cazuri au o recuperare bună sau completă cu imunoterapie și îndepărtarea tumorii, în timp ce 25% din cazuri provoacă sechele grave și chiar moartea [89]. Aproximativ 20% din cazuri sunt asociate cu reapariția teratomului ovarian [97,98], iar rata de recidivă este mai mare în special în cazurile în care nu a fost îndepărtată totalmente tumoră, indicând rolul crucial al rezecției tumorii [97]. Ginecologii ar trebui să conștientizeze dezvoltarea encefalitei antireceptor NMDA, îndeosebi la paciențele cu teratom ovarian. O abordare multidisciplinară ce implică ginecologi, neurologi și psihiatri este extrem de importantă în managementul clinic al encefalitei antireceptor NMDA, în scopul de a trata în mod eficient această tulburare.

Concluzie

TMC se întâlnesc cel mai frecvent la copii și adolescente. Managementul adecvat al acestora constă în interpretarea corectă a rezultatelor clinice și radiologice în vederea prevenirii unui diagnostic incert și a complicațiilor la această categorie de pacienți. Este foarte necesar ca medicii ginecologi să conștientizeze importanța operației organomenajante cu păstrarea țesutului ovarian ca metodă de elecție ce are un impact asupra fertilității pe viitor.

Bibliografie

1. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Virgilio B, Melis G, Mallarini G. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *Eur J Radiol*. 2009;72(3):454-63.
2. Sinha A, Ewies AA. Ovarian Mature Cystic Teratoma: Challenges of Surgical Management *Obstet Gynecol Int*. 2016.
3. Shaaban AM, Rezvani M, Elsayes KM, Baskin H, Mourad A, Foster BR, et al. Ovarian malignant germ cell tumors: cellular classification and clinical and imaging features. *Radiographics* 2014;34(3):777-801.
4. Westhoff C, Pike M, Vessey M. Benign ovarian teratomas: a population-based case-control study. *Br J Cancer*. 1988;58(1):93-8.
5. Koonings PP, Campbell K, Mishell Jr DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol*. 1989;74(6):921-6.
6. Ozgur T, Atik E, Silfeler DB, Toprak S. Mature cystic teratomas in our series with review of the literature and retrospective analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;285(4):1099-101.
7. Rouanet JP, Maubon A, Juhan V, et al. Imaging of benign ovarian tumors *J Radiol*. 2000;81, 12,1823-30.
8. Saad RI. An evaluation of the incidence of the right sided ovarian cystic teratoma visualized on sonograms. *JDSM* 2005; 21:336-42.
9. Bonshtein M, Yoffe N, Brandes JM, Blumenfeld Z. Hair as a sonographic marker of ovarian teratoma: improving identification using transvaginal sonography and simulation model. *JCU* 1991;19:351-5.
10. Patel MD, Feldstein VA, Lipson SD, Chen DC, Filly RA. Cystic teratomas of the ovary: diagnostic value of sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:1061-5
11. Quinn SF, Erickson S, Black WC. Cystic ovarian teratomas: the sonographic appearance of the dermoid plug. *Radiology* 1985;155:477-8.
12. Dodd GD, Budzik RF. Lipomatous tumors of the pelvis in women: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 1990;155:317-22.
13. Sheth S, Fishman EK, Buck JL, Hamper UM, Sanders RC. The variable sonographic appearances of ovarian teratomas: correlation with CT. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:331-4.
14. Kim HC, Kim SH, Lee HJ, Shin SJ, Hwang SI, Choi YH. Fluid fluid levels in ovarian teratomas. *Abdom Imaging* 2002; 27:100-5.
15. Tongsong T, Wanapirak C, Khunamornpong S, Sukpan K. Numerous intracystic floating balls as a sonographic feature of benign cystic teratoma: report of 5 cases. *J Ultrasound Med*. 2006;25(12):1587-91.
16. Buy JN, Ghossain MA, Moss AA, Bazot M, Ducet M, Hugol D, et al. Cystic teratoma of the ovary: CT detection. *Radiology*. 1989;171(3):697-701.
17. Guinet C, Ghossain MA, Buy JN, Malbec L, Hugol D, Truc JB, et al. Mature cystic teratomas of the ovary: CT and MR findings. *Eur J Radiol*. 1995;20(2):137-43.
18. Nakayama T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Tajima T, Nishie A, et al. Diffusion-weighted echo-planar MR imaging and ADC mapping in the differential diagnosis of ovarian cystic masses: usefulness of detecting keratinoid substances in mature cystic teratomas. *J Magn Reson Imaging*. 2005;22(2):271-8.
19. Cho HY, Kim K, Jeon YT, Kim YB, No JH. CA19-9 elevation in ovarian mature cystic teratoma: discrimination from ovarian cancer - CA19-9 level in teratoma. *Med Sci Monit* 2013; 19:230-35
20. Ustunyurt E, Gungor T, Iskender C, Ustunyurt BO, Bilge U, Mollamahmutoglu L. Tumor markers in mature cystic teratomas of the ovary. *Arch Gynecol Obstet* 2009;279(2):145-7.
21. DedeM, Gungor S, YenenMC, Alanbay I, Duru NK, Haşimi A. CA19-9 may have clinical significance in mature cystic teratomas of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):189-93.
22. Yoshioka T, Tanaka T. Immunohistochemical and molecular studies on malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 1998; 24, 2, 83-90.
23. Suh DS, Moon SH, Kim SC, Joo JK, Park WY, Kim KH. Significant simultaneous changes in serum CA19-9 and CA125 due to prolonged torsion of mature cystic teratoma of the ovary. *World J Surg Oncol* 2014;12:353.
24. Madaan M, Puri M, Sharma R, Kaur H, Trivedi SS. Unusually high levels of Ca19-9 associated with mature cystic teratoma of the ovary. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014.
25. Ulkumen BA, Goker A, Pala HG, Ordu S. Abnormal elevated Ca 19-9 in the dermoid cyst: a sign of the ovarian torsion? *Case Rep Obstet Gynecol* 2013.
26. Atabeko'lu C., Bozaci E. A., Tezcan S. Elevated carbohydrate antigen 19-9 in a dermoid cyst. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 2005;91, 3, 262-63.
27. Hoo WL, Yazbek J, Holland T, et al: Expectant management of ultrasonically diagnosed ovarian dermoid cysts: is it possible to predict outcome? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:235-40.
28. O'Neill KE, Cooper AR. The approach to ovarian dermoids in adolescents and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2011;24(3):176-80.
29. Templeman CL, Hertweck SP, Scheetz JP, et al: The management of mature cystic teratomas in children and adolescents: a retrospective analysis. *Hum Reprod* 2000;15,2669-72.
30. Milingos S, Protopapas A, Drakakis P, et al. Laparoscopic treatment of ovarian dermoid cysts: eleven years' experience. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2004; 11:478-85.
31. Chabaud-Williamson M, Netchine I, Fasola S, Larroquet M, Lenoir M, Patte C, et al. Ovarian-sparing surgery for ovarian teratoma in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(3):429-34.
32. Savasi I, Lacy JA, Gerstle JT, et al: Management of ovarian dermoid cysts in the pediatric and adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22: 360-64.
33. Akkoyun I, Gülen S. Laparoscopic cystectomy for the treatment of benign ovarian cysts in children:

an analysis of 21 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(6):364-66.

34. Mişina A., Madan D., Fuior L., Petrovici V., Mişin I. Teratoamele chistice mature la copii și adolescente. *Archives of the Balkan Medical Union* 2014, 49, 1;118-21.

35. Nezhat CR, Kalyoncu S, Nezhat CH, et al. Laparoscopic management of ovarian dermoid cysts: ten years' experience. *J Laparoendosc Surg* 1999; (3),3:179-84.

36. Zanetta G, Ferrari L, Mignini-Renzini M, et al. Laparoscopic excision of ovarian dermoid cysts with controlled intraoperative spillage. *J Reprod Med* 1999; 44 (9):815-20.

37. Caruso PA, Marsh MR, Minkowitz S, Karten G. An intense clinicopathologic study of 305 teratomas of the ovary. *Cancer.* 1971;27(2):343-8.

38. Akkoyun I, Gülen S. Laparoscopic cystectomy for the treatment of benign ovarian cysts in children: an analysis of 21 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012;25(6):364-6.

39. Laberge PY, Levesque S. Short-term morbidity and long-term recurrence rate of ovarian dermoid cysts treated by laparoscopy versus laparotomy. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; 28 (9):789-93.

40. Rogers E. M., Lisa Allen, Sari Kives The Recurrence Rate of Ovarian Dermoid Cysts in Pediatric and Adolescent Girls *J Pediatr Adolesc Gynecol* 27 2014; 27 (4), 222-26.

41. Harada M., Yutaka Osuga, Akihisa Fujimoto, Tomoyuki Fujii et al. Predictive factors for recurrence of ovarian mature cystic teratomas after surgical excision *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;171(2):325-8.

42. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Kim HL, Oh SN, Kim H et al. Atypical CT and MRI manifestations of mature ovarian cystic teratomas. *AM J Roentgenol.* 2004; 183(3):743-50.

43. Park SB, Kim JK, Kim JK, Kim K-R, Cho K-S. Imaging findings of complications an unusual manifestations of ovarian teratomas. *Radiographics.* 2008;28(4):969-83.

44. Millet I, H. Perrochia, E. Pages-Bouic, F. Curros-Doyon, G. Rathat. CT and MR of benign ovarian germ cell tumours L. Saba et al. (eds.), *Ovarian Neoplasm Imaging*, 155 DOI 10.1007/978-1-4614-8633-6-11.

45. Comerçi Jr JT, Licciardi F, Bergh PA, Gregori C, Breen JL. Mature cystic teratoma: a clinicopathologic evaluation of 517 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1994;84(1):22-8.

46. Mişina A., Madan D., Tagadiuc O., Lazar C., Fuior L. Diagnosticul și tratamentul torsiunii ovariene la copii și adolescente. *Archives of the Balkan Medical Union*, 2015; 50, 2, 1, 84-9.

47. Mişina Ana, Madan Diana. Chist dermoid ovarian parazitar. *Buletin de Perinatologie* 2016; 2 (70),132-7.

48. Gupta R., Verma S., Bansal K., Jain V. Mature teratoma in a supernumerary ovary in a child: report of the first case. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016;29(1):e5-7

49. Kini H, Baliga PB, Pai KG: Supernumerary ovary associated with Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int* 1998; 13(1):67-8.

50. Lee KH, Song MJ, Jung IC, Lee YS, Park EK. Autoamputation of an ovarian mature cystic teratoma: a case report and a review of the literature. *World J Surg Oncol.* 2016; 17;14(1):217.

51. Kido A, Togashi K, Konishi I, Kataoka ML, Koyama T, Ueda H, et al. Dermoid cysts of the ovary with malignant transformation: MR appearance. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(2):445-9.

52. Yahata T, Kawasaki T, Serikawa T, Suzuki M, Tanaka K. Adenocarcinoma arising from respiratory ciliated epithelium in benign cystic teratoma of the ovary: a case report with analyzes of the CT, MRI, and pathological findings. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(3):408-12.

53. Guney N, Sayilgan T, Derin D, Ozcan D. Primary carcinoid tumor arising in a mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(2):223-5

54. O'Gorman T, Olaitan A. Primary malignant melanoma arising in an ovarian cystic teratoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(1):88-9.

55. Opris I, Ducrottoy V, Bossut J, Lamy A, Sabourin J-C. Oligodendroglioma arising in an ovarian mature cystic teratoma. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(4):367-71.

56. Yasunaga M, Saito T, Eto T, Okadome M, Ariyoshi K, Nishiyama K, et al. Dedifferentiated chondrosarcoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(4):391-4.

57. Kefeli M, Kandemir B, Akpolat I, Yildirim A, Kokcu A. Rhabdomyosarcoma arising in a mature cystic teratoma with contralateral serous carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2009;28(4):372-5.

58. Hirakawa T, Tsuneyoshi M, Enjoji M: Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary. *Clinicopathologic and topographic analysis.* *Am J Surg Pathol* 1989; 13:397-405.

59. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, et al: Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15-year period. *J Pediatr Surg* 2001; 36:693-9.

60. Mecke H, Savvas V. Laparoscopic surgery of dermoid cysts: intraoperative spillage and complications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 96:80-4.

61. Bouic-Pagès E, Perrochia H, Mériegeaud S, Giacalone PY, Taourel P. MR imaging of primary ovarian tumors with pathologic correlation. *J Radiol.* 2009;90(7-8 Pt 1):787-802.

62. Las Heras F, Pritzker KP, Colgan TJ. Chordoma arising in a mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *Pathol Res Pract.* 2007;203(6):467-71.

63. Togashi K, Nishimura K, Itoh K, Fujisawa I, Sago T, Minami S, et al. Ovarian cystic teratomas: MR imaging. *Radiology.* 1987;162(3):669-73.

64. Outwater EK, Siegelman ES, Hunt JL. Ovarian teratomas: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics.* 2001;21(2):475-90.

65. Wollin E., Ozonoff M. B. Serial development of teeth in an ovarian teratoma: a thirteen-year The New En-

gland of Med, 1961; 265, 897–8.

66. Robboy S. J, Scully R. E. Ovarian teratoma with glial implants on the peritoneum: an Analysis of 12 Cases Human Pathology, 1970; 1, 4, 643–53.

67. Yong Ho Lee, Sung Gun Kim, Sung Hyuk Choi, In Sun Kim, Sun Haeng Kim. Ovarian Mature Cystic Teratoma Containing Homunculus: A Case Report. J Korean Med Sci 2003; 18: 905-7.

68. Tofigh AM, Kavyani A. Fetus in fetu: report of a case and literature review. Int J Surg 2007;6:94–6.

69. Weiss JR, Burgess JR, Kaplan KJ. Fetiform teratoma (homunculus). Arch Pathol Lab Med 2006;130:1552–6

70. Abott TM, Hermann WJ, Scully RE. Ovarian fetiform teratoma (homunculus) in a 9-year-old girl. Int Gynecol Pathol 1984;2:392–402.

71. Sharma N, Manimekalai, Sonti S, Meenakshisundaram. A rare case of a giant epidermoid cyst of the ovary J Clin Diagn Res. 2012;6(9):1584-6.

72. Young RH, Prat J, Scully RE. Epidermoid cyst of ovary: A report of three cases with comments on histogenesis. Am J Clin Pathol 1980; 73:273-76.

73. Khedmati F., Chirolas C., Seidman JD. Ovarian and para ovarian squamous lined cysts (epidermoid cysts): a clinicopathological study of 18 cases with comparison to mature cystic teratomas. Int J of Gynecol Pathol 2009; 28(2):193-96.

74. Azena A., Zannol M., Bertezzol. Ovarian epidermoid cyst of eight cases with comparison to mature cystic teratomas. Int J Gynaecol pathol 1996;15:69-71.

75. Fan LD., Zang HY.,Zhang XS. Ovarian epidermoid cyst of eight cases. Int.J Gynaecol Pathol 1996;15:69-71.

76. Wee J.Y, Li Xinyi, Chern B. S., Sze Y. I. Struma ovarii: a rare benign pathology which may erroneously suggest malignancy. Singapore Med J. 2015; 56(1): 35–9.

77. Porpora MG, Pallante D, Ferro A, et al. Asymptomatic struma ovarii: a case report. Clin Exp Obstet Gynecol 2005;32:197-8.

78. Ayhan A, Yanik F, Tuncer R, et al. Struma ovarii. Int J Gynaecol Obstet 1993;42:143-6, Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, et al. Clinical characteristics of struma ovarii. J Gynecol Oncol. 2008;19:135–8.

79. Yoo SC, Chang KH, Lyu MO, et al. Clinical characteristics of struma ovarii. J Gynecol Oncol. 2008;19:135–8.

80. Ikeuchi T., Koyama T., Tamai K., et al. CT and MR features of struma ovarii Abdom Imaging. 2012 Oct;37(5):904-10.

81. Yamashita Y, Hatanaka Y, Takahashi M, et al. Struma ovarii: MR appearances. Abdom Imaging 1997;22:100-2.

82. Ezon I., Zilbert N., Pinkney L, Wei JJ, Malik R, Nadler EP. A large struma ovarii tumor removed via laparoscopy in a 16-year-old adolescent, J Pediatr Surg. 2007;42(8):E19-22.

83. Rana V, Srinivas V, Bandyopadhyay S, Ghosh SK, Singh Y. Bilateral benign non functional struma ovarii with Pseudo-Meigs' syndrom. Indian J Pathol Microbiol. 2009;52(1):94-6.

84. Mui MP, Tam KF, Tam FK, Ngan HY. Coexistence

of struma ovarii with marked ascites and elevated CA-125 levels: case report and literature review. Arch Gynecol Obstet 2009;279(5):753–7.

85. Kabukcuoglu F, Baksu A, Yilmaz B, Aktumen A, Evren I. Malignant Struma Ovarii. Pathol Oncol Res. 2002;8(2):145-7.

86. Sansing LH, Tuzun E, Ko MW, Baccon J, Lynch DR, Dalmau J A patient with encephalitis associated with NMDA receptor antibodies. Nat Clin Pract Neurol 2007; 3(5):291–296.

87. Braverman JA., Charlotte Marcus, Ruchi Garg. Anti-NMDA-receptor encephalitis: A neuropsychiatric syndrome associated with ovarian teratoma Gynecologic Oncology Reports 2015; 14 1–3.

88. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. Neurol 2011; 77(2):179–189.

89. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. Lancet Neurol 2008; 7(12): 1091–98.

90. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. Lancet Neurol 2011;10(1):63–74.

91. Kort DH, Vallerie AM, DeMarco EF, Lobo RA Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate-receptor encephalitis from mature cystic teratoma. Obstet Gynecol 2009;114, (2 Pt 1):373–6.

92. Peery HE, Day GS, Dunn S, Fritzler MJ, Pruss H, De Souza C et al. Anti-NMDA receptor encephalitis. The disorder, the diagnosis and the immunobiology. Autoimmun Rev 2012; 11(12): 863–72.

93. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol 2007; 61(1):25–36.

94. Florance NR, Davis RL, Lam C, Szperka C, Zhou L, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. Ann Neurol 2009; 66(1):11–8.

95. Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Dalmau J: Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor encephalitis: a cohort study. Lancet Neurol 2013; 12(2):157–65.

96. Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, Dalmau J: Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis: a retrospective study. Lancet Neurol 2014, 13(2):167–77.

97. Motohara T, Tayama S., Narantuya D. et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma: clinical presentation, diagnosis, treatment, and surgical management Int Canc Conf J 2013; 2:121–30.

98. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. Neurol 2008; 70(7):504–11.

Ala Cojocaru
**PRINCIPII ȘI METODE MODERNE DE EVALUARE A DEZVOLTĂRII COPILULUI ÎN CADRUL
SERVICIULUI DE INTERVENȚIE TIMPURIE. EXPERIENȚE DE IMPLEMENTARE.**

IMSP Centrul de Intervenție Precocă „Voinicel”

SUMMARY

**THE PRINCIPLES AND THE METHODS OF MODERN ASSESSMENT OF CHILD DEVELOPMENT
IN EARLY INTERVENTION SERVICES. PRACTICES OF IMPLEMENTATION**

Key words: child development, assessment, standardized tools, early intervention.

Background: *child development assessment in the frame of early childhood intervention is one of the basic activities of process to establish the directions and the duration of intervention programs, identification of the most appropriate services: educational, medical, social, psychological assistance, in order to quantify the progress in development, which also can be used for scientific research. Currently, is promoted the authentic assessment of the child development that allows comparison the results of evaluated child not only with standard/norms, but certain criteria considered important in the development also. There are many initiatives to implement standardized assessment methods in Moldova, but these practices aren't extended to the national level and not sufficiently promoted yet.*

Objective of the study: promoting good practices for assessment the child development and to expand their implementation.

Material and methods: *During 13 years of experience of Centre of Early Intervention “Voinicel” (www.voinicel.md) were implemented 17 modern methods/tools/tests for child assessment (typically developed child or child with high risk or developmental disorders), used successfully worldwide. The work was carried out based on statistical data analysis of “Voinicel” Centre, where annually are performed about 2,000 assessments on different areas of child development.*

Results. Interdisciplinary team of the Centre for Early Intervention “Voinicel” systematically applies standardized assessment tools for small child development, in order to offer appropriate services. Therewith results of standardized methods offer a common language between professionals from Europe and around the world. After approval of Regulation of Early Intervention Services at the national level (Government Decision no. 816 from 30 June 2016) and minimum quality standards for these services, will be done the restructuring of services intended for children with developmental disorders or disabilities in Moldova. In this context, the implementation on large-scale standardized assessment instruments for child development became the absolute necessity for new created early intervention teams. The experience of Centre “Voinicel” in this area can be multiplied.

РЕЗЮМЕ

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ
В РАМКАХ УСЛУГ РАННЕГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ В ПРАКТИКУ.**

Ключевые слова: развитие ребенка, оценка развития, стандартизованные методы, раннее вмешательство.

Актуальность: *Оценка развития детей в рамках раннего вмешательства является одним из основных направлений при выборе программ вмешательства и по предоставлению необходимых медицинских, педагогических, психологических, социальных и т.д. услуг. Так же, результаты оценки развития детей являются количественным индикатором прогресса в абилитации и могут быть использованы для оценки эффективности услуг, разработки стратегий по развитию услуг раннего вмешательства.*

В настоящее время, специалисты продвигают методы аутентичной оценки развития ребенка в контексте его натуральной среды, а так же методы, которые позволяют сравнение результатов оценки развития не только со стандартами/нормами, но и с рядом критериев, важных для развития навыков и личности. В некоторых детских учреждениях Молдовы существует опыт применения стандартизованных методов оценки развития детей, но такая практика еще не унифицирована на национальном уровне.

Цель исследования: *промовирование передового опыта в оценке развития детей для его широкого внедрения.*

Материал и методы: *На протяжении 13 летней работы Центром Раннего Вмешательства «Войничел» (www.voinicel.md) были внедрены в практику 17 современных методов / инструментов / тестов оценки раз-*

vitia dětí(zdravých dětí, dětí iz grupy riska ili s osobými potrebami), úspěšně používaných vo všem světě.Nastávající práce byla provedena na základě statistického analýzy údajů centra «Воиничел», где ежегодно осуществляются около 2000 оценок развития ребенка в различных направлениях.

Результаты: Междисциплинарная команда Центра Раннего Вмешательства «Воиничел» систематически применяет стандартные инструменты оценки, что позволяет подбирать наиболее подходящие услуги для абилитации детей, а так же пользоваться общим профессиональным языком с экспертами со всего мира. Одновременно с утверждением Правительством Молдовы Регламента по развитию услуг раннего вмешательства на национальном уровне (Постановление Правительства № 816 от 30 июня 2016 г.) и прилагаемых к нему стандартов качества, встает необходимость реорганизации услуг, предназначенных для детей с особыми потребностями, а также широкомасштабного внедрения современных методов оценки развития детей в практику вновь созданных команд специалистов раннего вмешательства. Опыт Центра «Воиничел» в этой области может быть умножен.

Introducere. Viziunile asupra evaluării copilului de la naștere până la vârsta preșcolară au evoluat semnificativ în ultimele decenii, odată cu transformările în abordarea intervenției timpurii și metodelor de educație specială în copilăria fragedă, bazate pe principiile de dezvoltare, utilizarea cadrului natural al copilului, centrare pe familie. Metodele de evaluare a copilului de vârstă fragedă diferă de cele aplicate copiilor mai mari și trebuie să fie potrivite în funcție de nivelul dezvoltării mintale, sociale, fizice etc. la diferite etape de vârstă.

Evaluarea statică, în care se pune accent pe ceea ce poate face efectiv copilul, pe abilitățile lui la un moment dat, și nu pe capacitatea sa de dezvoltare, a fost înlocuită cu evaluarea dinamică, prin care se estimează potențialul de învățare, în scopul folosirii lui ca suport pentru formarea abilităților necesare dezvoltării plene a copilului.

O asemenea abordare exclude definitiv teza „caracterului irecuperabil” al copilului cu dizabilități. Evaluarea stabilește elementele pozitive din evoluția copilului, ce vor constitui punctul de plecare în activitatea de abilitare [4].

Evaluarea în ITC este un proces flexibil, colaborativ de luare a deciziilor în echipa formată din profesioniști și părinți care își revăd repetat deciziile și ajung la un consens vizavi de necesitățile schimbătoare de dezvoltare, educaționale, medicale ale copiilor de vârstă fragedă și familiei acestora (Bagnato&Neisworth, 1991).

Evaluarea copilului cu dizabilități trebuie percepută drept un proces complex, continuu și dinamic de cunoaștere și estimare cantitativă și calitativă a particularităților dezvoltării și a capacității de învățare a copilului.

Evaluarea nu este o fotografiere instantanee, ci un proces care solicită un contact prelungit, diferențiat al echipei de evaluatori cu copilul cu dizabilități și familia acestuia.

Scopurile evaluării în IT sunt următoarele:

- Screeningul și determinarea eligibilității;
- Elaborarea programelor individuale de abilitare;
- Monitorizarea progreselor;
- Evaluarea programelor de abilitare;

- Realizarea cercetărilor științifice.

Screeningul se aplică, de regulă, de către serviciile de referire și include metode relativ rapide de selectare a copiilor cărora li se va aplica evaluarea multidisplinară complexă.

Rezultatele screeningului sunt utilizate pentru a determina *eligibilitatea* pentru ITC și necesitatea de referire a copiilor către serviciile specializate.

Testele screening pot fi aplicate de persoane cu pregătire minimă în efectuarea testelor, dar care urmează cu strictețe instrucțiunile de îndeplinire a testului.

Evaluarea joacă un rol important în procesul de *elaborare a programelor individuale de abilitare*, în conformitate cu punctele forte și necesitățile copilului.

Progresele în dezvoltare ale copilului se înregistrează în cadrul reevaluărilor. Reevaluarea are drept scop să urmărească progresul în recuperare, compensare și educație. Aceasta se realizează prin raportarea la obiectivele stabilite în urma efectuării evaluării inițiale/precedente. Reevaluarea are loc ori de câte ori este necesar, conform evoluției situației copilului (o dată la 3 - 6 - 12 luni).

Evaluarea progresului presupune comparația între o stare inițială și alta - finală și poate viza:

- progresele în gradul de autonomie;
- progresele în limitarea efectelor secundare ale dizabilității;
- progresele în antrenarea potențialului restant;
- progresele în compensare;
- stagnarea, regresul - cauze, evoluții ș. a.

Totodată, rezultatele reevaluărilor servesc drept bază pentru ajustarea *planului individualizat de suport a familiei(PISF)* în raport cu rezultatele obținute, reconsiderarea deciziilor.

Evaluarea periodică a programelor de abilitare este necesară pentru determinarea eficacității acestora și modificarea în caz de necesitate. Spre exemplu, dacă prin evaluarea tuturor programelor aplicare în cadrul unei instituții care prestează servicii de abilitare/reabilitare se stabilește că nici unul dintre acestea nu este eficient și nu asigură rezultate pozitive în dezvoltarea copilului, este necesar de a schimba strategia acestei

instituții, implementând alte metode și programe de abilitare, care și-au demonstrat eficiența în practicile pozitive ale altor instituții/țări etc.

Principiile de bază ale evaluării în ITC sunt:

- persoanele cele mai interesate – părinții și membrii familiei trebuie să joace un rol indispensabil în evaluare la toate etapele procesului de abilitare;
- metodele și materialele folosite în evaluare trebuie să fie selectate în funcție de caracteristicile de dezvoltare și specificul dizabilității copilului.

Vom desfășura aceste două principii separat.

a). Părinții-parteneri

Profioniștii implică activ părinții în procesul de evaluare deoarece aceștia știu cel mai bine copilul și pot oferi informații autentice care nu pot fi obținute în alt mod sau cu ajutorul altor persoane. De menționat că procesul de colaborare cu părinții poate întâmpina diferite obstacole care trebuie depășite: diferențe culturale și de nivel educațional, bariere lingvistice, aceștia pot fi copleșiți de starea/diagnosticul copilului, intimidați de jargonul medical etc.

b). Oportunitatea de dezvoltare

Stilul, metodele, conținutul evaluării trebuie să fie compatibile cu comportamentul și interesele copilului mic. Actualmente se promovează metodele ce elimină practicile inautentice, ce contravin principiilor de dezvoltare a copilului, efectuate de diferiți specialiști în sesiuni separate, cu utilizarea unor jucării nemotivante, în mediul nenatural, în prezența pasivă a părinților, bazate exclusiv pe comparația cu copilul ce are o dezvoltare tipică etc.

O abordare a evaluării prin prisma principiului de dezvoltare presupune o viziune integră asupra copilului, flexibilitate în alegerea limbajului, comportamentului profioniștilor, utilizarea jucăriilor proprii copilului în funcție de nivelul așteptat de dezvoltare al copilului.

Noile standarde profesionale de evaluare în intervenția timpurie prevăd următoarele calități: autenticitate (metode și context natural), utilitate (utilitate pentru intervenții), acceptabilitate (valoare socială și comun acord), colaborare (lucrul în echipa comună părinți și profioniști), convergență (sinteza datelor ecologice), echitate (adaptare către necesități speciale), sensibilitate (gradare fină a măsurării), congruență (design validat, bazat pe evidențe științifice), tehnologie (instrumente portabile, bazate pe tehnologii computerizate de observare, înregistrare, raportare), rezultate (conținutul evaluării aliniat la obiectivele/strategiile generale guvernamentale).

Material și metode.În practica de 13 ani a Centrului de Intervenție Precoce „Voinicel” (www.voinicel.md) – instituție pilot în prestarea serviciilor de Intervenție Timpurie în Copilărie (ITC) din republică au fost implementate 17 metode/instrumente/teste moderne de evaluare a copilului (sănătos, cu risc sporit

sau cu tulburări de dezvoltare), utilizate cu succes la nivel mondial. Lucrarea a fost efectuată în baza datelor statistice a Centrului „Voinicel”, în cadrul căruia, anual, sunt efectuate circa 2000 de evaluări pe diferite arii de dezvoltare a copilului.

Descrierea și analiza experienței Centrului „Voinicel” în acest domeniu pot fi utilizate în extinderea bunelor practici de evaluare a dezvoltării copilului mic.

Rezultatele obținute și discuții.Pe parcursul a. 2015, Centrul de Intervenție Precoce „Voinicel” (CIP „Voinicel”) a oferit Servicii de Intervenție Timpurie la 242 de familii de beneficiari – copii cu tulburări din spectrul autist (TSA) - 26,4%; sindromul Down - 18,7%; tulburări de vorbire - 15,1%; tulburări de dezvoltare, cauze nedeterminate - 13,8%; paralizie cerebrală infantilă - 10,6%; grup de risc (inclusiv prematuritate) - 6,5%; maladii/sindroame genetice - 3,5%; anomalii congenitale - 2,4%; deficit de atenție și hiperactivitate - 1,2%; epilepsie - 1,8%.

Rezultatele celor circa 2000 de sesiuni de evaluare a dezvoltării copilului au stat la baza elaborării PISF pentru fiecare dintre beneficiari și implementării programelor de abilitare (de scurtă durată sau extinse).

Metodele recomandate pentru utilizare în Intervenția Timpurie sunt cele **standardizate** (elaborate științific, validate pe loturi mari de cazuri), recunoscute la nivel internațional. Acest fapt permite specialiștilor din Intervenția Timpurie din diferite țări să folosească un limbaj unic și criteriile unificate de apreciere a dezvoltării copilului. Iar rezultatele unor astfel de metode de evaluare asigură stabilirea unor obiective realiste (nu empiric) pentru programele de abilitare a copilului.

Până nu demult, evaluarea în intervenția timpurie era dominată doar de testele de evaluare convenționale - referite la standard/normă, care sunt în detrimentul copilului mic, sunt decontextualizate de mediul natural al copilului și nu pot delimita adevărul despre capacitatea funcțională a copilului, oferind adesea rezultate eronate.

Actualmente, mai mulți specialiști în domeniu propun evaluarea autentică (raportată la individ), sau forme observaționale de evaluare care presupun creionarea unei imagini autentice a dezvoltării copilului, apărute în mediul natural și rutinele zilnice ale copilului excepțional.

Evaluarea autentică permite captarea celor mai mici detalii și schimbări foarte subtile în funcționalitatea copilului, ceea ce se racordează cu principiile Clasificării Internaționale a Funcționării, Dizabilității și Sănătății, versiunea pentru Copil și Tineri (ICF-CY; WHO, 2006), figura 1.

Clasificarea Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății (CIF) nu este un instrument de mă-

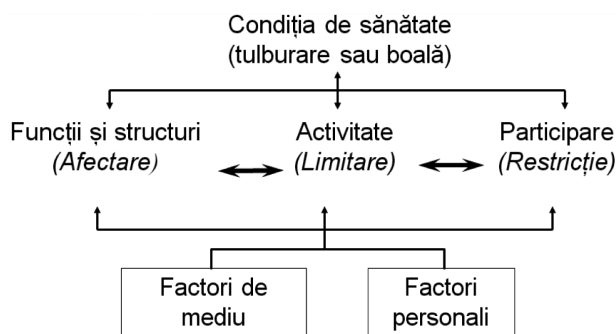


Figura 1. Interacțiunea dintre componentele CIF

surare/evaluare, însă selectarea instrumentelor de evaluare a dezvoltării copilului trebuie făcută prin prisma principiilor CIF. Instrumentele de evaluare în ITC nu vor fi selectate haotic, nu vor fi „hand made”. Conceptul prevede utilizarea unor instrumente existente de evaluare și măsurare, care au un limbaj compatibil cu CIF [1, 2, 3]. Interrelațiile, legăturile dintre instrumentele de evaluare/măsurare și CIF sunt în continuă dezvoltare și perfecționare.

Echipele de profesioniști de la CIP „Voinicel” a implementat în practica cotidiană 17 metode/instrumente/teste de evaluare a dezvoltării copilului, racordate la CIF. Un avantaj în cadrul ITC este evaluarea în echipa interdisciplinară:

- specialiștii din diferite domenii fac schimb de opinii referitor la strategiile și tehnicile de intervenție;
- se creează un tablou integrat (nu fragmentar) al nivelului de dezvoltare al copilului, relației lui cu părinții, ceea ce facilitează procesul de planificare a intervenției;
- echipa ajunge să abordeze și interpreteze dezvoltarea/comportamentul copilului și părinților într-un mod unic, folosind același limbaj, ceea ce exclude erorile de apreciere a dezvoltării;
- observațiile și discuțiile în grup oferă părinților posibilitatea de a se simți drept membri ai echipei și nu simpli observatori.

Sunt cunoscute mai multe *tipuri de evaluare*.

Evaluarea prin raportare la standarde sau norme măsoară performanțele unui copil într-o anumită arie de dezvoltare, pornind de la un standard stabilit prin testarea unui eșantion reprezentativ de copii. Astfel, performanțele/abilitățile unui copil sunt comparate cu punctajul mediu al acestora într-un grup standard, prestabilit cu scopul determinării întârzierilor/discordanțelor vis a vis de acest standard și alegerea suportului și serviciilor necesare (un exemplu elocvent este aprecierea coeficientului de inteligență).

Majoritatea testelor standardizate impun utilizarea unui set standard de jucării, materiale, pictograme etc., care, desigur, ajută la eliminarea variabilității de rezultate ce poate surveni din cauza utilizării unor materiale diferite (de diferită culoare, mărime,

calitate etc.). Totodată, evaluatorul utilizează aceste materiale într-un mod unic, recomandat în cadrul testului și ia în considerare doar răspunsurile standardizate ale copilului, descrise în instrucțiunile testului. Astfel, testul nu poate fi adaptat la particularitățile copilului.

Evaluarea prin raportare la criterii

Aceasta este utilizată pentru a determina punctele forte și punctele slabe ale unui copil, nu prin al compara cu alți copii, ci prin raportare la un set de deprinderi prestabilite și validate, presupuse a fi esențiale în dezvoltarea plină a copilului. Acest tip de evaluare este adecvat pentru identificarea necesităților de abilitare ale copilului și elaborarea planului de servicii personalizat.

Deși testele prin raportare la criterii nu compară copiii cu nici un standard, ci stabilesc deprinderi și comportamente-țintă, pe care copiii urmează să le realizeze, totuși, ca și în cazul evaluării prin raportare la standarde, există aceeași dilemă: stabilirea de criterii sau norme de dezvoltare care nu permit măsurarea unui proces de dezvoltare individual, unic și divers.

Evaluarea autentică (prin raportare la individ)

Aceasta măsoară progresul copilului pe parcursul procesului său unic de dezvoltare și învățare. Evaluările pornesc de la a recunoaște că orice copil se modelează prin interacțiunea dintre aspectele biologice și cele de mediu, precum și prin ceea ce așteaptă ceilalți de la viață și viitorul său. Evaluările se fac în contextul particular de viață și în funcție de calitățile unice ale copilului (probele în baza cărora facem deducții despre funcționalitatea copilului se prelevează din mediul autentic al copilului). Nu se urmărește numai simpla evaluare a copilului, ci și calitatea relațiilor acestuia cu ceilalți, modul în care dezvoltarea sa este influențată și modelată de familie, serviciile de suport, comunitate etc.

Evaluarea autentică poate fi numită figurativ „testarea fără teste”. În ea se acceptă diferențe în materialele și procedurile de administrare utilizate pentru testare.

Deși acest tip de abordare oferă posibilități de depășire a dilemelor menționate anterior, chiar și acestea pot fi restrictive, dacă setul inițial de obiective este stabilit prin raportare la standarde sau la criterii, și nu la abilitățile și potențialul unic al copilului. Dacă aceste obiective se stabilesc pentru fiecare copil în parte, se va putea determina în ce măsură intervențiile ajută copilul să-și dezvolte potențialul individual.

Desigur, și în cadrul acestei evaluări evaluatorul stabilește un scop/„raportare la”, însă „raportarea” aceasta nu impune o rezolvare tipică (standardizată) a situației. O altă caracteristică a evaluării convenționale este faptul că aceasta permite procedura de alegere a itemului și fracționarea itemului în „pași”. Astfel, din totalitatea potențială de itemi se alege acei accep-

tabili, care nu vor induce discriminarea dintre diferite grupuri de vârstă, diagnoze etc.

Evaluarea autentică este cea mai adecvată pentru implicarea familiei în luarea deciziei privind necesitatea, tipul și eficiența intervenției, precum și pentru o comunicare eficientă dintre părinți și profesioniști.

Actualmente, se dezvoltă mai multe tipuri de evaluare autentică cum ar fi „evaluare bazată pe activități”, „evaluare bazată pe curriculă”, evaluare cu utilizarea listelor de „prelevare a abilităților” etc.

Toate aceste modele prevăd o listare preventivă a acelor abilități pe care evaluatorul planifică să le observe și aprecieze la copil. Însă acestea nu presupun includerea unor itemi foarte concreți/rigizi ele pot fi comparate cu o listă de „cumpărături” pe care o facem pentru a eficientiza *shoppingul* (astfel de listă nu conține marca exactă a produsului ci doar grupul/tipul la general).

Testele standardizate utilizate frecvent în evaluarea dezvoltării copilului în ITC pot fi divizate convențional în cele *screening* și *de evaluare comprehensivă* a dezvoltării.

Metodele screening sunt utilizate pentru determinarea eligibilității copilului pentru serviciul de ITC (*The First Step, Denver Developmental Screening Test, BINS-Bayley Infant Neurodevelopmental Screen, DAYC-Developmental Assessment of Young Child s.a.*).

Metodele de evaluare diagnostică, multidimensională a capacităților funcționale se aplică la etapele ulterioare ale intervenției și servesc la elaborarea programelor de abilitare, planificarea serviciilor, măsurarea rezultatelor intervențiilor și în cercetarea științifică (*PEDI-Pediatric Evaluation of Disability Inventory; GMFM-88/66 -Evaluarea Funcției Motrice Grosiere; Bayley Scales of Infant Development s.a.*).

Vom descrie în continuare câteva dintre testele utilizate în evaluarea copilului în cadrul serviciului de ITC la CIP „Voinicel”.

Testul DAYC (*Developmental Assessment of Young Child, Second Edition - Testul de Evaluare a Dezvoltării Copilului Mic*), Judith K. Voress and Taddy Maddox, 2006, test standardizat, screening, raportat la echivalența de vârstă, percentile. Testul are drept obiective determinarea eligibilității pentru ITC; aprecierea performanțelor de dezvoltare ale copilului; identificarea abilităților a dezvoltării tipice sau atipice; determinarea punctelor forte în dezvoltarea copilului; documentarea progreselor copilului în raport cu etapele-cheie în dezvoltare. Este destinat copiilor de la naștere până la 5 ani și 11 luni. Durata testării inclusiv interpretarea rezultatelor, constituie 60-90 minute.

Testul include 5 domenii de testare: comunicativ (78 întrebări), cognitiv (78 întrebări), neuro-motor (87 întrebări), socio-emoțional (58 întrebări) și adaptiv-comportamental (62 întrebări). Se administrează de către profesioniști prin observarea copilului în mediul său natural, ceea ce oferă acuratețe maximă testului.

Informații suplimentare despre deprinderile care nu au putut fi observate se vor obține prin interviuarea părinților/îngrijitorilor.

Testul nu conține un set standard de materiale, ci propune o listă de jucării/obiecte care pot fi utilizate în cadrul evaluării.

Testul a fost utilizat preponderent pentru determinarea eligibilității pentru servicii de ITC, ceea ce a permis includerea a 59 de copii în programe de ITC la CIP „Voinicel” pe parcursul a. 2015.

Conform CIF, *funcționarea* este un termen generic pentru funcțiile organismului, structurile corpului, activități și participare. El denotă aspectele pozitive ale interacțiunii dintre individ (care are o problemă de sănătate) și factorii contextuali ai acestuia (factori de mediu și personali). *Dizabilitatea*, în contextul CIF, este un termen generic pentru afectări, limitări ale activității și restricții în participare. El denotă aspectele negative ale interacțiunii dintre individ (care are o problemă de sănătate) și factorii contextuali în care se regăsește (factori de mediu și personali). În acest context, pe lângă testele, care evaluează arii de dezvoltare aparte (funcția motorie, comunicarea, funcția cognitivă, socială etc.), noi am implementat teste care măsoară *funcționarea* copilului integral.

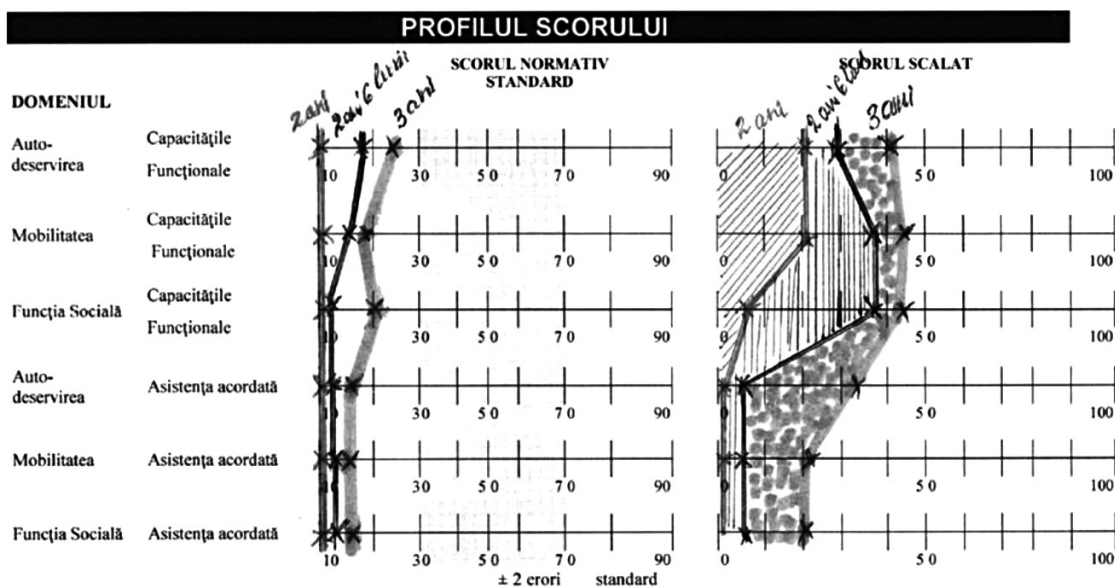
Un astfel de test este **PEDI** (*Pediatric Evaluation of Disability Inventory – Testul de Evaluare Pediatrică a Dizabilității*), Stephen M. Haley, Wendy J. Coste et al., 1992.

Testul este standardizat, permite evaluarea capacităților și performanțelor funcționale, raportat la normă dar și la criterii.

Obiectivele testului includ: aprecierea capacității și performanțelor copilului în trei domenii de funcționalitate (autodeservirea, mobilitatea, funcția socială); măsurarea necesităților în asistența acordată copilului și a necesităților în modificarea mediului; monitorizarea progresului individual sau de grup în programele de reabilitare pediatrică; evaluarea eficienței programelor de reabilitare aplicate.

Instrumentul poate fi aplicat copiilor de la 6 luni până la 7,5 ani, dar și copiilor mai mari de 7,5 ani, dacă abilitățile lor funcționale sunt evident mai joase comparativ cu cele ale copiilor de aceeași vârstă. Timpul de administrare, inclusiv analiza, interpretarea și înregistrarea rezultatelor constituie aproximativ 2 ore. Poate fi administrat de profesioniști care au beneficiat de instruire (psihologi, kinetoterapeuți, specialiști în terapia ocupațională, logopezi ș.a.). Testul conține 197 itemi pentru măsurarea deprinderilor funcționale și 20 de itemi pentru asistența acordată și modificările mediului.

De menționat că rezultatele evaluării cu utilizarea testului *PEDI*, pot fi prezentate atât raportate la normă, cât și la criterii. Observăm din figura 2 că atunci când rezultatele reevaluării copilului Alex C. (diagnosticat cu sindrom Down) la 2 ani, la 2 ani și 6 luni și



© 1992 New England Medical Center and PEDI Research Group. Reproduction of this form without prior written permission is prohibited. PEDI Research Group: Stephen M. Halsey, Ph.D., P.T., Wendy J. Coster, Ph.D., OTR/L, Larry H. Ludlow, Ph.D., Jane T. Haltiwanger, M.A., Ed.M., Peter J. Andrellos, Ph.D.

Figura 2. Rezultatele evaluării dezvoltării copilului Alex, 3 ani, diagnostic Sindromul Down, prin aplicarea testului PEDI (raportare la NORMĂ- Scorul normativ standard și la CRITERII – Scorul scalat)

la 3 ani sunt raportate la normă (scorul normativ standard), acestea nu se încadrează constant în normativul de vârstă și pare că dezvoltarea copilului progresează extrem de lent. Aceleași rezultate racordate la criterii (scorul scalat) demonstrează un tablou optimist pentru copilul evaluat, deoarece devine evident că acesta achiziționează tot mai multe abilități în domeniile auto-deservire, mobilitate, funcție socială. În paralel, putem cuantifica descreșterea necesității în asistență acordată acestui copil din partea îngrijitorilor.

Testul a fost utilizat de 1-2 ori pe parcursul anului în cazul copiilor incluși în programe de ITC la CIP „Voinicel”, ceea ce a permis măsurarea progreselor și actualizarea planului de intervenții (planul individual de suport al familiei).

Testul Bayley III (*Bayley Scale of Infant and Toddler Development, 3rd edition - Scalele Bayley pentru evaluarea dezvoltării copilului, ediția III*), 2005 – test standardizat, raportat la normă.

Obiectivele testului: identificarea timpurie a copiilor cu tulburări de dezvoltare și oferirea de informații pentru planificarea intervenției; determinarea eligibilității pentru programele de intervenție timpurie; monitorizarea dezvoltării copilului; înregistrarea progreselor copilului după inițierea programului de intervenție; ca instrument de cercetare: în examinarea performanțelor copiilor într-un grup diagnostic specific sau pentru a urmări efectele intervenției asupra dezvoltării copiilor. Este destinat copiilor de vârstă 1-42 luni.

În funcție de vârsta copiilor, durata testării și interpretării rezultatelor este de circa 2 ore.

Bayley III conține trei scale, cinci subteste (administrate de evaluator) :

Scala Cognitivă, Scala Lingvistică (Receptivă, Expresivă), Scala Motorie (motricitatea fină și motricitatea grosieră). Testul mai conține două scale ce derivă din chestionarul părintelui/îngrijitorului: Socio-emoțională și Comportamentul adaptiv. Scalele Cognitivă, Lingvistică și Motorie pot fi administrate de sine stătător.

Testul a fost aplicat pe un lot de 20 de copii în 2015 și a permis evaluarea dezvoltării cognitive a copiilor cercetați pentru includerea lor în programe de ITC și elaborarea unui plan cât mai eficient de abilitare.

Testul WPPSI-IV (*Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence™, 4th Edition – Scala de inteligență Wechsler pentru copiii preșcolari, Wechsler, 1989* – test standardizat, raportat la normă. Instrumentul permite evaluarea abilităților cognitive la copii cu vârsta cuprinsă între 2 ani 6 luni - 7 ani 3 luni în ariile verbală și nonverbală. Timpul de administrare și interpretare – până la 2 ore.

Formatul testului este de tip „creion-hârtie”, însă acesta nu solicită de la copil abilitatea de a scrie sau a citi. WPPSI-III oferă scoruri compozite care reprezintă funcționarea intelectuală în domenii cognitive specifice (ex. Indicele de Înțelegere verbală, Indicele Raționamentului perceptiv, Indicele Memoriei de lucru și Indicele Vitezei de procesare), dar oferă și un scor compozit care reprezintă abilitatea intelectuală generală a copilului - coeficientul de inteligență - IQ (Intelligence Quotient).

Obiectivele suplimentare ale evaluării: diferențierea copiilor cu retard mintal și copiilor cu dificultăți de învățare; ajutorarea la înțelegerea de ce, în mod particu-

lar, un copil are dificultăți de învățare; de a identifica copiii talentați.

Testul a fost aplicat pe un lot de 21 de copii în 2015 și a permis obiectivizarea coeficienților de inteligență copiilor cercetați și adaptarea PISF.

O rată semnificativă a copiilor beneficiari ai serviciilor de ITC sunt marcați de afectarea funcției motorii, paralizia cerebrală infantilă fiind una dintre cauzele de bază ale acestei tulburări (10% din beneficiari). Pentru evaluarea funcției motorii la CIP „Voinicel” se utilizează instrumentul **GMF-CS – E & R** (*Gross Motor Function Classification System – Extended and Revised - Sistemul de clasificare a funcției motorii grosiere*) - care se racordează perfect la conceptele de bază ale CIF, promovat de către Organizația Mondială a Sănătății. Este important că utilizatorii devin conștienți de impactul factorilor externi și personali care pot influența abilitățile motorii, observate sau raportate, ale copilului sau adolescentului.

GMF-CS se utilizează exclusiv la copii cu paralizie cerebrală și permite gradarea în 5 nivele a abilităților copilului, având o putere de prognosticare a nivelului maxim de abilități motorii de bază pe care acesta le va dezvolta individual pe parcursul vieții. Se apreciază mișcărilor de sine stătătoare, accentul fiind pus pe aprecierea abilităților de ședere, transfer și mobilitate. Diferențele dintre grade se bazează pe nivelul de deficiență funcțională, pe faptul există sau nu necesitatea folosirii dispozitivelor manuale de deplasare (cum sunt premergătoarele, cârjele sau bastoanele) sau a dispozitivelor cu roțile și, într-o măsură mai mică, pe calitatea mișcărilor.

Accentul este pus pe evaluarea activităților motorii obișnuite, zi de zi, acasă, la școală și în instituții publice (deci, estimarea abilităților motorii reale, obișnuite pentru copilul dat) și nu pe determinarea mișcărilor pe care el le poate îndeplini la limita capacităților sale.

Titlul fiecărui grad reflectă modul de deplasare al copilului, care reprezintă principala caracteristică a performanței motorii, pe care o va atinge copilul la vârsta de 18 ani (testul are putere de prognosticare). Spectrul abilităților și dizabilităților funcționale descrise în fiecare grup de vârstă variază în limite mari și nu are drept scop elucidarea tuturor aspectelor funcției motorii ale copilului/adolescentului. Durata totală a testării – în jur de 60 minute.

GMF-CS a fost oficial tradus în limba română prin eforturile CIP „Voinicel” și cu aprobarea autorilor (*Centrul de Cercetări Științifice în Domeniul Dizabilităților Copilului - “CanChild, Universitatea McMaster, Robert Palisano, Peter Rosenbaum ș.a., 1997*).

Testul a fost utilizat la 9 copii cu paralizie cerebrală, care s-au adresat primar în 2015 la CIP „Voinicel”.

Testul GMFM-88, GMFM-66 (*Gross Motor Function Measure – Evaluarea funcției motorii grosiere*) - instrument creat pentru evaluarea abilităților fizice la copii cu Paralizie Cerebrală Infantilă (GMFM-88),

Sindrom Down (GMFM-66) etc., raportat la criteriile de reper în dezvoltarea normală a copilului.

Testul original GMFM-88 este constituit din 88 itemi care sunt la rândul lor clasificați în cinci compartimente mari, în corespundere cu etapele de dezvoltare fizică tipică a copilului.

Se recomandă completarea integrală a Fișei de evaluare GMFM-88 (88 de itemi), ceea ce ne va permite ulterior de a depista ariile ținută, asupra cărora va trebui să ne axăm în cadrul programelor de intervenție. Cei 66 itemi ce formează GMFM-66 sunt înregistrați în Fișa de evaluare a GMFM-88 (itemii marcați cu asterixuri). Calcularea scorului total precum și a erorii standard în GMFM-66 s-a efectuat prin intermediul unui program computerizat, atașat testului. Calcularea scorului final al GMFM-66 este imposibilă fără programul computerizat.

Pentru a putea aplica testul este nevoie de câteva condiții (ex.:suficient spațiu), dar și de echipamente (ex.: saltea, scaunel, jucării de diverse dimensiuni, o scară cu cel puțin 5 trepte).

GMFM a fost creat pentru a fi aplicat în practică de către pediatrul generalist care este familiarizat cu evaluarea deprinderilor motorii la copii.

Timpul necesar pentru administrarea și interpretarea GMFM – 2 ore.

În cadrul programelor de ITC la „Voinicel”, testul este aplicat pentru evaluarea inițială a copiilor cu tulburări motorii, dar și pentru reevaluările în scopul ajustării obiectivelor PISF. Anual sunt efectuate 30-40 de sesiuni.

Recent specialiștii de la Centru au preluat o nouă metodă de *Evaluare a mișcărilor generale spontane - Prechtl Assessment of General Movements* (*EinspielerCh., Prechtl H.F., et.al., 2005*). Metoda permite evaluarea mișcărilor generale spontane prezente începând cu perioada fetală și până la sfârșitul primului an de viață. Acestea implică întregul corp cu secvențe variabile la braț, picior, gât și mișcărilor trunchiului. Aceste mișcări variază ca intensitate, forță și viteză, au un început și sfârșit treptat. În cazul în care sistemul nervos este afectat, mișcărilor generale își pierd caracterul lor complex și variabil și devin monotone și sărace.

Metoda are o sensibilitate și specificitate de 95%, este rapidă, noninvazivă și cost-eficientă în comparație cu alte tehnici, de exemplu, imagistica prin rezonanță magnetică, ultrasonografia creierului, și examenul neurologic tradițional.

Marele avantaj al acestei metode este că ea permite prognosticarea paraliziei cerebrale infantile și altor patologii neuromusculare la etape foarte timpurii.

Testul PLS™-5 (*Preschool Language Scales, Fifth Edition – Scalele de evaluare a limbajului la preșcolari, 2011*). Scalele se utilizează la copii de la naștere până la 7 ani 11 luni. Se scorează răspunsurile verbale la imagini și obiecte. Timpul de administrare, inclusiv interpretare – 2 ore.

Interpretarea include: limbajul sumar, înțelegerea auditivă, comunicarea expresivă, echivalente de vârstă.

Anual testul este aplicat la 70-80 de copii cu tulburări de limbaj.

Testul ADOS-2 (Autism Diagnostic Observation Schedule), este un test diagnostic standardizat pentru evaluarea tulburărilor din spectrul autist (TSA). Este un instrument de evaluare semistructurat ce poate fi folosit acolo unde este suspectată orice formă de autism, de la copii mici până la adulți, de la copii fără limbaj până la adulți cu limbaj fluent.

Este apreciat a fi standardul „de aur” în evaluarea și diagnosticarea cu acuratețe a TSA.

Evaluarea constă în implicarea copilului în diferite activități, ce permit observarea comportamentului social și a comunicării asociate diagnosticului de TSA.

ADOS cuprinde 4 module, administrarea fiecăruia durând 35-45 de minute. Copilul/adultul este evaluat prin aplicarea unui singur modul, ales în funcție de nivelul limbajului expresiv și vârsta cronologică.

- Modulul 1 se folosește pentru copiii fără limbaj expresiv,
- Modulul 2 pentru cei ce utilizează limbajul, însă nu fluent,
- Modulul 3 pentru copii cu limbaj fluent,
- Modulul 4 pentru adolescenți și adulți cu limbaj fluent.

Adaptarea ADOS în România a avut loc în 2010. ADOS se bazează pe itemi critici, adică pe simptomele autismului, stipulate în DSM. Aceste comportamente sunt rare la persoanele neafectate de autism. Rezultatele nu sunt bazate pe scale și norme și prin urmare nu a fost necesară studiarea unui eșantion normativ. Doar în a. 2015 aplicarea testului la centrul „Voinicel” a permis stabilirea diagnosticului de TSA la 27 de copii.

Tot mai mult teren în Intervenția Timpurie câștigă metodele de apreciere a interacțiunii părinte-copil, calitatea acestei interacțiuni influențând semnificativ dezvoltarea armonioasă a copilului. Până în prezent, în R. Moldova nu a fost implementat sau utilizat un instrument echivalent care ar estima calitatea interacțiunii părinte-copil. CIP „Voinicel”, colaborând cu autorii testului *PICCOLO (Parenting Interactions with Children: Checklist of Observations Linked to Outcomes - Interacțiuni parentale cu copiii: lista de observații corelate cu rezultate)*, profesorii Lori A. Roggman, Ph.D și Mark S. Innocenti, Ph.D. din Utah State University, au inițiat traducerea oficializată în limba română a testului și implementarea lui în practică.

PICCOLO™ - The Parenting Interactions with Children: Checklist of Observations Linked to Outcomes.

Testul PICCOLO este un instrument de evaluare care cercetează ce pot face părinții pentru a susține dezvoltarea copiilor lor; el se bazează pe punctele for-

te ale interacțiunilor parentale ce determină dezvoltarea socială, cognitivă și verbală timpurie a copilului.

Testul conține 29 itemi administrați părinților care au copii cu vârsta cuprinsă între 10 - 47 luni pentru a evalua punctele forte ale părinților care s-au dovedit a îmbunătăți rezultatele dezvoltării copiilor. Experimentatorul observă comportamentul părinților în interacțiunea lor cu copilul – pe parcursul a 5 - 10 min. Intervalul de timp necesar pentru scorare, interpretare și discuții cu părinții este de 60 minute.

Domeniile parentalității dezvoltative măsurate de PICCOLO sunt:

Afectivitatea – căldură/cordialitate, apropiere fizică, exprimare pozitivă față de copil

Sensibilitate – reacționare la emoțiile, cuvintele, interesele și comportamentele copilului

Încurajare, sprijin – sprijin activ al explorării, efortului, depinderilor, inițiativei, curiozității, creativității și a jocului

Învățare – conversații și jocuri comune, stimulare cognitivă, explicații și întrebări.

Rezultatele testării permit specialiștilor de a elabora un ghid individualizat de intervenții/ recomandări de îmbunătățire a suportului parental pentru a sprijini dezvoltarea timpurie a copilului; reevaluările permit urmărirea rezultatelor parentalității pozitive în cadrul programelor de sprijin ale părinților. Testul este aplicat pe larg, familiile sistematic beneficiază de evaluări/ recomandări pe parcursul recepționării programelor de ITC (2015 – 590 sesiuni).

Totodată, pentru fortificarea capacităților parentale, specialiștii utilizează un program de îmbunătățire a relațiilor dintre părinți și copii (45 sesiuni în 2015), în care sunt certificați (**ICDP- International Child Development Program - ICDP - Programul Internațional de dezvoltare a copilului**).

Scopul major al serviciilor oferite copiilor cu risc sporit, tulburări de dezvoltare sau dizabilități este de a îmbunătăți calitatea vieții întregii familii. Elementele majore ale calității vieții sunt copilul, familia, factorii de mediu – interrelația și interacțiunea dinamică dintre aceste 3 elemente determină calitatea vieții familiei. În această ordine de idei, cercetătorii din domeniu propun tot mai multe instrumente care ar „măsura” factorii de mediu în care crește și se educă copilul și diferitele aspecte ale calității vieții copilului și familiei în întregime.

Observarea la domiciliu pentru evaluarea mediului (*The Home Observation for Measurement of the Environment Infant/Toddler, HOME*) – instrument foarte util în timpul vizitelor la domiciliu pentru evaluarea necesităților de suport și îmbunătățire a factorilor de mediu a fost recent implementat la CIP „Voinicel”, cu acordul autorilor testului standardizat. O cercetare prealabilă care va fi realizată la Centru pe un lot de 40 de cazuri, va estima dacă există anumite particularități etnice, culturale de aplicare a testului în R. Moldo-

va. Literatura în domeniu listează și alte instrumente din această arie de aplicare (*Measure of the Quality of the Environment – MQE, Test of Environmental Supportiveness – TOES; Participation and Environment Measure for Children and Youth – PEM-CY, CASE – The Child and Adolescent Scale of Environment*), care pot fi cu succes aplicate și la noi în țară.

Printre instrumentele ce măsoară calitatea vieții familiei copilului cu dizabilități poate fi menționat chestionarul *FQOL (Family Quality of Life Scale – Chestionarul de evaluare a Calității Vieții Familiei, Hoffman, L., Marquis, J., Poston, D., Summers, J. A., & Turnbull, A., 2006)*, implementat la Centrul „Voinicele” din 2016 în concordanță cu autorii testului. În prezent, se realizează o pretestare a instrumentului, pe un lot de 60 de familii, pentru a estima compatibilitatea etnică/culturală a acestuia.

Metodele de evaluare a dezvoltării copilului sunt în continuă dezvoltare și perfecționare. Indiferent care dintre strategii este utilizată pentru evaluare, aplicarea doar a unei singure metode este insuficientă pentru a obține o imagine comprehensivă despre dezvoltarea copilului. De aceea, pentru o evaluare corectă a copilului de vârstă fragedă, este binevenit să aplicăm mai multe instrumente de evaluare în cazul unuia și aceluiași copil, iar evaluarea să fie efectuată în mai multe ședințe. Toate testele aplicate copiilor de vârstă fragedă se administrează individual.

Concluzii:

1. Evaluarea dezvoltării copilului trebuie efectuată prin metode standardizate, ce pot cuantifica nu numai abilitățile copilului la un moment dat, pe diferite arii de dezvoltare, dar și capacitatea sa de dezvoltare (potențialul de învățare).

2. Metodele de evaluare trebuie selectate ținând cont de vârsta copilului și compatibilitatea cu principiile promovate de OMS, conținute în Clasificarea

Internațională a Funcționării, Dizabilității și Sănătății, versiunea pentru Copil și Tineri (ICF-CY; WHO, 2006).

Bibliografie:

1. **Annette Majnemer, ed. Mac Keith Press.** Measures for children with developmental disabilities: an ICF-CY approach. 2012. 552 P. ISBN: 978-1-908316-45-5.

2. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). WHO, 2001. <http://www.who.int/classifications/icf>.

3. Towards a Common Language for Functioning, Disability and Health ICF. WHO. <http://www.who.int/classifications/icf>

4. **Stefen J. Bagnato.** Authentic assessment for early childhood intervention. Best practices. 2009. 300 P.

5. **Libby G. Cohen, Lorain J. Spencer.** Assessment of children and youth with special needs. 4rd edition. 2011. p. 348-375.

6. **Sue C. Wortham.** Assessment in early childhood education. 6th edition. 2012. 292 P.

7. **William B. Carey, Allen C. Croker et al.** Developmental-Behavioral Pediatrics. 4th edition. 2009.

8. **Hoffman, L., Marquis, J.G., Poston, D.J., Summers, J.A., & Turnbull, A.** Assessing family outcomes: Psychometric evaluation of the family quality of life scale. Journal of Marriage and Family, 2006. 68, 1069-1083.

9. **Dolan, M.M., Casanueva, C., Smith, K. R., & Bradley, R.H.** Parenting and the home environment provided by grandmothers in the child welfare system. Children & Youth Services Review, 2009. 31, 784-796.

10. **Roggman, L. A., Cook, G. A., Innocenti, M. S., Jump Norman, V., Christiansen, K.** Parenting interactions with children: Checklist of observations linked to outcomes (PICCOLO) in diverse ethnic groups. Infant Mental Health Journal, 2013, 34, 290-306.

RECENZIE

la monografia dr. șt. med., conf. cerc. Dr. Ana Mișina
**„ANOMALIILE DE DEZVOLTARE ALE ORGANELOR GENITALE FEMININE
 (embriologia, clasificarea, diagnosticul, corecția chirurgicală)”**

Date succinte despre autor:

Ana Mișina, dr. șt. med., conferențiar cercetător, șef secție ginecologie chirurgicală a Institutului Mamei și Copilului. Este discipola și promovătoarea școlii ginecologiei chirurgicale fondată de academicianul Eugeniu Gladun. A publicat 204 lucrări științifice în presa medicală autohtonă și de peste hotare, inclusiv în revistele: *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* (ISI IF 2015:1.662), *Gynecological Surgery* (Scopus), *Viszeralmedizin* (Scopus). În baza studiului efectuat în domeniul ce ține de anomaliile dezvoltării organelor genitale feminine deține 4 certificate ale dreptului de autor. La expozițiile Internaționale de invenție a fost destinsă cu: 4 medalii de aur, 1 de bronz și 2 diplome de excelență.



Reproduction and Embryology/ European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE/ESHRE, 2013). Sunt prezentate pe larg principiile distribuirii subcategoriilor anomaliilor de dezvoltare ale uterului, colului uterin și vaginului.

În capitolul II cu denumirea „**Metodele de investigație în diagnosticul anomaliilor organelor genitale feminine**” se trece în revistă informativitatea diferitor metode radiologice de diagnostic al anomaliilor ductului Müllerian. Sunt descrise și ilustrate particularitățile histerosalpingografiei (HSG) și ultrasonografiei 2D (USG) în vizualizarea diferitor clase de anomalii uterine, sunt prezentate dezavantajele metodelor folosite în diagnosticul diferențiat al uterului septat

vs. bicorn și al uterului septat vs. arcuat. Un interes deosebit prezintă subcapitolele monografiei despre importanța și informativitatea USG 3D și imagisticii prin rezonanță magnetică (IRM) în cazul anomaliilor ductului Müllerian. Autoarea prezintă cele mai cunoscute criterii metrice ale diagnosticului diferențiat al anomaliilor uterului și demonstrează avantajele metodelor contemporane de vizualizare (USG 3D și IRM), comparativ cu cele tradiționale (HSG și USG 2D). În subcapitolul final sunt descrise rezultatele aplicării metodelor endoscopice (histeroscopia, laparoscopia) în diagnosticul anomaliilor ductului Müllerian.

Capitolul III – „**Funcția reproductivă și anomaliile genitale feminine**”, este consacrat analizei frecvenței anomaliilor de dezvoltare a organelor genitale feminine în populația feminină generală, în grupul pacientelor cu boala avortivă și la cel cu sterilitate. Sunt prezentate datele actuale referitoare la funcția reproductivă a pacientelor cu diverse categorii de anomalii uterine.

În capitolul IV – „**Tratamentul anomaliilor obstructive și neobstructive ale organelor genitale feminine**” sunt elucidate particularitățile manifestărilor clinice, diagnosticul clinic și examenul radiologic al anomaliilor obstructive ale vaginului (atrezia himenului, septurile vaginale transversale complete și sindromul Herlyn-Werner-Wunderlich). Acest capitol prezintă un interes deosebit prin faptul că autoarea este specialistul cu cea mai mare experiență în corecția chirurgicală a anomaliilor obstructive ale vaginului din Republica Moldova. Sunt caracterizate metodele radiologice de diagnostic (USG, IRM) și expuse recomandări privind volumul optimal al intervențiilor chirurgicale, care sunt aspecte metodologice foarte importante pentru medicii practicieni. Ultimul subcapitol, care elucidează diagnosticul și tratamentul chirurgical al anomaliilor neobstructive ale vaginului prezintă un mare interes din punctul de vedere al tacticii chirurgicale, substratului morfologic al septurilor vaginale și recomandărilor autoarei privind necesitatea depistării anomaliilor satelite ale uterului în cazul septurilor vaginale.

În capitolul V – „**Anomaliile uterine**” sunt prezentate date actualizate în diagnosticul și corecția chirurgicală a diferitor anomalii uterine. El se bazează pe experiența personală a dr. Ana Mișina ce însumează mai mult de 120 de operații reconstructive efectuate pacientelor cu anomalii simetrice și asimetrice ale uterului. Autoarea descrie și ilustrează în detaliu aspectele tehnice ale metroplastiilor în cazul uterului septat, arcuat și bicornuat. Un interes deosebit prezintă subcapitolul consacrat uterului unicorn cu corn rudimentar. El include date privind clasificarea, diagnosticul și particularitățile tehnicii chirurgicale în caz de corn cavitat ținând cont de relațiile lui cu uterul unicorn. O informație inedită conține subcapitolul consacrat diagnosticului și corecției chirurgicale a uterului Robert, deoarece din cele douăzeci de cazuri ale acestei anomalii descrise în literatura de specialitate din străinătate, dr. Ana Mișina a efectuat personal corecția chirurgicală a acestei anomalii la două paciente.

În capitolul VI intitulat „**Sindromul Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)**” sunt prezentate date privind diagnosticul și corecția chirurgicală a sindromului MRKH. O mare valoare practică îl are subcapitolul dedicat particularităților radiologice de diagnostic (după datele IRM) al sindromului MRKH. Sunt trecute în revistă metodele de colpoelungare în cazul prezenței fosei vaginale pronunțate. Autoarea se referă pe larg la avantajele și dezavantajele diferitor metode de colpopoieză, descrie tehnica chirurgicală, rezultatele precoce și la distanță ale colpopoiezei

peritoneale în agenezia vaginului. Acest fapt nu este întâmplător, deoarece autoarea este discipola și promovătoarea școlii de ginecologie chirurgicală fondată de academicianul Eugeniu Gladun. Un interes deosebit trezește în acest subcapitol reviu literaturii privind patologia rudimentelor uterine și ovarelor în sindromul MRKH. În acest aspect, menționăm un interes descrierea apariției disherminomului ovarian în sindromul MRKH, informație publicată pentru prima dată în literatura mondială de cercetătorii autohtoni (Mishina A, Gladun E, Petrovici V, Iakovleva I. Ovarian dysgerminoma in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;131(1):105-6.) și citată în trei articole din străinătate.

Capitolul VII - „**Tulburările dezvoltării sexuale**”, conține referiri la clasificarea nouă a acestor anomalii, la manifestările clinice, metodele de diagnostic și tratament. Capitolul este ilustrat cu poze intraoperatorii din arhiva personală a autoarei.

La momentul actual monografia „Anomaliile de dezvoltare ale organelor genitale feminine: optimizarea diagnosticului și tratamentului” este o realizare excepțională în Republica Moldova, fiind consacrată unui subiect foarte important – metodelor contemporane de diagnostic și corecție chirurgicală al anomaliilor organelor genitale feminine. Lucrarea include un material vast de ultimă oră, acceptat spre publicare și în diferite reviste de specialitate.

Monografia este expusă pe 253 pagini, ilustrată cu 184 figuri și 16 tabele. Vom menționa în mod special fotografiile originale (schemele, ultrasonografiile 2D și 3D, TC, IRM, endoscopia) de o calitate ireproșabilă, fapt ce facilitează la perceperea materialului prezentat. Bibliografia conține 407 surse.

Cartea este adresată medicilor și rezidenților la specialitatea obstetrică și ginecologie, pediatrie, chirurgie pediatrică și studenților seniori ai universității de medicină. Nu există nici o îndoială că monografia Dr. Ana Mișina „Anomaliile de dezvoltare ale organelor genitale feminine (embriologia, clasificarea, diagnosticul, corecția chirurgicală)” va prezenta un interes atât pentru medici practicieni, cât și pentru cercetătorii științifici.

Recenzent:

Rotaru M.,

Șeful Departamentului Obstetrică,
IMSP Institutul Mamei și Copilului,
Profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
Membru corespondent al Academiei Internaționale
de Endoecologie și Limfologie Clinică,
Laureat al premiului de Stat în domeniul științei